



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ P53 ΣΤΟΝ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ»

ΣΤΕΡΓΙΟΥ ΑΡΤΕΜΙΣ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΔΗΜΑΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ, Επικ. Καθηγητής Φαρμακολογίας, Παν. Θεσσαλίας
ΤΣΕΖΟΥ ΑΣΠΑΣΙΑ, Καθηγήτρια Γενετικής, Παν. Θεσσαλίας
ΤΡΑΧΑΝΑ ΒΑΡΒΑΡΑ, Επικ. Καθηγήτρια Κυτταρικής Βιολογίας, Παν. Θεσσαλίας

ΛΑΡΙΣΑ, 2015



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»

**«THE ROLE OF THE APOPTOTIC GENE P53 IN BLADDER
CANCER»**

Ευχαριστώ την οικογένεια, τους φίλους, τους καθηγητές και ιδιαίτερα τον κύριο
Δήμα Κωνσταντίνο για τη στήριξη και τη συμβολή τους στη διπλωματική εργασία.

Περίληψη

Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου στον κόσμο, μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Μετά από μια ταχεία πρόοδο, τα τελευταία χρόνια, στην έρευνα για τον καρκίνο, έχει δημιουργηθεί ένα πλούσιο και σύνθετο σώμα γνώσης, αποκαλύπτοντας ότι ο καρκίνος είναι μια ασθένεια που περιλαμβάνει δυναμικές αλλαγές στο γονιδίωμα του ανθρώπου. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να προκληθούν από ποικίλους παράγοντες κινδύνου που επιδρούν πάνω στο DNA προκαλώντας μεταλλάξεις. Συχνά, αυτές οι μεταλλάξεις συμβαίνουν σε ορισμένα ζωτικής σημασίας γονίδια, που ελέγχουν το πώς τα κύτταρα διαιρούνται και πολλαπλασιάζονται, έχουν καταστραφεί ή αλλοιωθεί.

Ένα τέτοιο γονίδιο, που παίζει σημαντικό ρόλο στον οργανισμό, είναι το ογκοκατασταλτικό γονίδιο *p53*, το οποίο αποτελεί τον «φύλακα του γονιδιώματος», καθώς συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση του κύκλου ζωής των κυττάρων. Όταν, λοιπόν, υπάρχει κάποια μετάλλαξη στο γονίδιο του *p53*, αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων και συνεπώς τη δημιουργία όγκου.

Ένας από τους καρκίνους που οι μεταλλάξεις του *p53* έχουν μεγάλη συσχέτιση με τη δημιουργία του είναι ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι η ένατη πιο κοινή μορφή καρκίνου στον κόσμο. Είναι πιο συχνός στους άνδρες και η σχέση ανδρών/ γυναικών είναι 3:1, αν και τα τελευταία χρόνια η σχέση αυτή τείνει να μειωθεί και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο αριθμός των γυναικών που καπνίζει αυξήθηκε κατακόρυφα. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο πέμπτος πιο «ακριβός» καρκίνος όσον αφορά το ολικό ποσό εξόδων για την ιατρική περίθαλψη, ενώ παρουσιάζει το υψηλότερο κόστος ανά ασθενή. Ο οικονομικός αντίκτυπος του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι ένας σημαντικός παράγοντας που ωθεί τα κράτη να χρηματοδοτούν έρευνες για την εύρεση αποτελεσματικών μεθόδων θεραπείας.

Εκτός από τις συνηθισμένες μεθόδους θεραπείας μεγάλη άνθηση γνωρίζει η γονιδιακή θεραπεία, καθώς έχει τη δυνατότητα να παρέχει θεραπείες για τον καρκίνο, βασιζόμενες σε νέους μηχανισμούς δράσης με δυνητικά χαμηλή τοξικότητα. Έτσι, όλο και περισσότεροι επιστήμονες ασχολούνται με την έρευνα στον τομέα αυτό. Η

στόχευση του *p53* αποτελεί σημαντικό κομμάτι στα πλαίσια της γονιδιακής θεραπείας του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και παρόλο που η εφαρμογή της παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες, υπάρχει αξιοσημείωτη πρόοδος σε αυτό το πεδίο, για την δημιουργία γονιδιακής θεραπείας του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Abstract

Cancer is the second cause of death in the world, after cardiovascular disease. After a rapid progress in recent years in cancer research, has created a rich and complex body of knowledge, revealing that cancer is a disease that involves dynamic changes in the human genome. These changes can be caused by various risk factors that impact on the DNA, causing mutations. Often, these mutations occur in certain vital genes which control how cells divide and multiply, damaged or altered.

One such gene, which plays an important role in the body, is the tumor suppressor gene p53, which is the "guardian of the genome", and actively participates in the regulation of cell life cycle. So when there is a mutation in the gene of p53, these results in the uncontrolled proliferation of cells and thus create the volume.

One kind of cancer that mutations of p53 have high correlation with the creation of the cancer is bladder. Cancer of the bladder is the ninth most common cancer in the world. It is more frequent in men and the relation men / women is 3:1, although in recent years this relationship tends to decrease and this is due to the fact that the number of women who smoke has increased sharply. The bladder cancer is the fifth most "expensive" cancer as regards the total amount of expenses for medical treatment, and has the highest cost per patient. The economic impact of bladder cancer is a major factor pushing states to finance studies on finding effective methods of treatment.

In addition to conventional methods of treatment high bloom known as gene therapy, because it has the potential to provide treatments for cancer based on new mechanisms of action with potentially low toxicity. So, more and more scientists are engaged in research in this field. Targeting of p53 is an important part in the gene therapy of bladder cancer, and despite the application of fairly difficult, there is remarkable progress in this field, for generating gene therapy of bladder cancer.

Περιεχόμενα

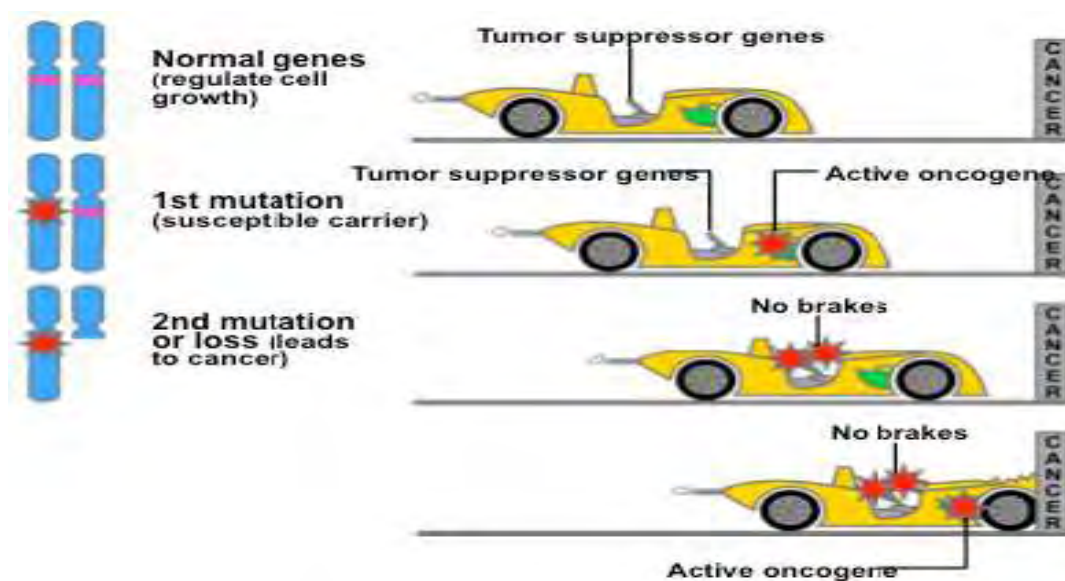
1. Εισαγωγή	1
1.1 Ορισμός Καρκίνου	1
1.2 Ιστορική Αναδρομή Καρκίνου	3
1.3 Χαρακτηριστικά Καρκίνου (Ορόσημα)	9
1.4 Παράγοντες Κινδύνου που Προκαλούν Καρκίνο	10
1.4.α Ηλικία	10
1.4.β Γενετική προδιάθεση	10
1.4.γ Ανοσοποιητικό σύστημα	11
1.4.δ Το κάπνισμα, το σωματικό βάρος, η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα ...	11
1.4.ε Χημικά καρκινογόνα	12
1.4.στ Ακτινοβολία	12
1.4.ζ Ιοί	12
1.4.η Βακτηριακή λοίμωξη	13
1.5 Θεραπεία Καρκίνου	14
1.5.α Χειρουργική	15
1.5.β Ακτινοθεραπεία	15
1.5.γ Χημειοθεραπεία	16
1.5.δ Ανοσοθεραπεία	17
1.5.ε Ορμονοθεραπεία	19
1.5.στ Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών	20
1.5.ζ Άλλες θεραπείες για τον καρκίνο	21
2. Καρκίνος Ουροδόχου Κύστης	22
2.1 Ανατομία και Λειτουργία Ουροδόχου Κύστης	22
2.2 Επιδημιολογία και Στατιστικά Δεδομένα	24
2.3 Στάδια Καρκίνου Ουροδόχου Κύστης	31
2.4 Παθογένεση	35
2.5 Αίτια - Παράγοντες Κινδύνου	37
2.5.α Κάπνισμα	37
2.5.β Έκθεση σε χημικές ουσίες στον χώρο εργασίας	37
2.5.γ Φυλή και εθνικότητα	38
3. Ογκοκατασταλτικό γονίδιο TP53	39
3.1 Γενικά	39
3.2 Δομή και Οργάνωση του Γονιδίου P53	42

3.3 Πρωτεΐνη p53	45
3.4 Λειτουργίες του P53	48
3.5 Ρύθμιση της P53.....	52
3.6 P53 και Καρκίνος Ουροδόχου Κύστης.....	54
3.7 P53 και Θεραπεία Καρκίνου Ουροδόχου Κύστης	56
4. Συμπεράσματα	59
Βιβλιογραφία	61

1. Εισαγωγή

1.1 Ορισμός Καρκίνου

Ο καρκίνος είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου στον κόσμο, μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα.⁽¹⁾ Ορίζεται ως η εκτός ελέγχου ανάπτυξη των μη φυσιολογικών κυττάρων.⁽²⁾ Ο όρος «καρκίνος» δεν αποδίδεται σε μία και μόνη ασθένεια, αλλά σε μια ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζονται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα στο σώμα μας, τα οποία αυξάνονται, διαιρούνται και πεθαίνουν με έναν αυστηρά ελεγχόμενο τρόπο, τα καρκινικά κύτταρα διαφέρουν διότι συνεχίζουν να διαιρούνται ανεξέλεγκτα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας μάζας κυττάρων, που ονομάζεται όγκος. Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις.⁽³⁾



Εικόνα 1.1: Ο ρόλος των ογκογονιδίων και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων στη δημιουργία καρκίνου.

Ο καρκίνος είναι πρακτικά η αποτυχία ρύθμισης της ανάπτυξης ενός ιστού. Για να μετατραπεί ένα φυσιολογικό κύτταρο σε καρκινικό πρέπει να λάβουν χώρα μία ή περισσότερες μεταλλάξεις σε γονίδια. Τα γονίδια αυτά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα ογκογονίδια, που προωθούν την ανάπτυξη του ιστού, και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, που είναι υπεύθυνα για τη διακοπή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού

(εικόνα 1.1). Συνήθως για την εμφάνιση ενός καρκίνου απαιτούνται μεταλλάξεις σε πολλά γονίδια. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορεί να οφείλονται σε λάθη που συμβαίνουν κατά τη μίτωση, όπως η απώλεια ή ο διπλασιασμός της περιοχής ενός χρωμοσώματος. Επίσης, μια άλλη πιθανή χρωμοσωμική μετάλλαξη είναι η μετάθεση, όταν δυο χρωμοσώματα συντήκονται ανώμαλα.⁽³⁾ Ο καρκίνος δεν είναι μια νέα ασθένεια και έχει πλήξει τους ανθρώπους σε όλο τον κόσμο.⁽¹⁾

1.2 Ιστορική Αναδρομή Καρκίνου

Η λέξη καρκίνος αναφέρθηκε πρώτη φορά από τον Έλληνα ιατρό Ιπποκράτη (460-370 π.Χ.), ο οποίος θεωρείται ο «πατέρας της Ιατρικής». Ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε τους όρους καρκινοειδές και καρκίνωμα για να περιγράψει τον σχηματισμό όγκων με ή χωρίς εξέλκωμα. Στα ελληνικά, οι λέξεις αυτές αναφέρονται σε ένα καβούρι, πιθανότατα περιγράφουν την ασθένεια, επειδή οι προεξοχές, σαν δάχτυλα, που δημιουργεί ένας καρκίνος όταν εξαπλώνεται, μοιάζουν με το σχήμα του κάβουρα. Ο Ρωμαίος γιατρός, Κέλσος (28-50 π.Χ.), αργότερα μετέφρασε τον ελληνικό όρο του καρκίνου, στην λατινική λέξη καβούρι. Ο Γαληνός (130-200 μ.Χ.), ένας άλλος Έλληνας γιατρός, χρησιμοποίησε τη λέξη «όγκος» (ελληνικά για οίδημα) για να περιγράψει όγκους. Παρά το γεγονός ότι η περιγραφή καβούρι του Ιπποκράτη και του Κέλσου εξακολουθεί να χρησιμοποιείται για να περιγράψει τους κακοήθεις όγκους, όρος του Γαληνού χρησιμοποιείται τώρα ως μέρος της ονομασίας για τους ειδικούς του καρκίνου - ογκολόγους.⁽²⁾

Ο Ιπποκράτης δεν ήταν ο πρώτος που ανακάλυψε την ασθένεια αυτή. Μερικά από τα πρώτα στοιχεία για τον καρκίνο των οστών στον άνθρωπο βρέθηκαν σε μούμιες στην αρχαία Αίγυπτο και σε αρχαία χειρόγραφα που χρονολογούνται περίπου στο 1600 π.Χ. Το παλαιότερο κρούσμα καρκίνου του μαστού στον κόσμο βρέθηκε στην αρχαία Αίγυπτο το 1500 π.Χ. και καταγράφηκε ότι δεν υπήρχε θεραπεία για τον καρκίνο, μόνο παρηγορητική θεραπεία. Σύμφωνα με τις επιγραφές, οι επιφανειακοί όγκοι αφαιρέθηκαν χειρουργικά με παρόμοιο τρόπο που απομακρύνονται σήμερα.⁽¹⁾

Κατά τη διάρκεια της Αναγέννησης (15^{ος} αιώνας) οι επιστήμονες ανέπτυξαν μεγαλύτερη κατανόηση του ανθρώπινου σώματος και άρχισαν να χρησιμοποιούν την επιστημονική μέθοδο, η οποία αργότερα χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της νόσου. Αυτοψίες, που έγιναν από τον William Harvey (1628), οδήγησαν στην κατανόηση της κυκλοφορίας του αίματος μέσω της καρδιάς και του σώματος, που μέχρι τότε ήταν ένα μυστήριο.⁽²⁾

Το 1750, ο διάσημος σκωτσέζος χειρουργός John Hunter (1728-1793) υποστήριξε ότι ορισμένοι καρκίνοι μπορούν να αφαιρεθούν εάν δεν έχουν εξαπλωθεί σε κοντινούς ιστούς. Αργότερα, αυτή η θεωρία επιβεβαιώθηκε⁽⁴⁾ και έναν αιώνα αργότερα, η

ανάπτυξη της αναισθησίας επιτρέπει στην χειρουργική επέμβαση να ανθίσει και κλασικές εγχειρήσεις καρκίνου, όπως είναι η ριζική μαστεκτομή έχουν αναπτυχθεί.⁽²⁾

Το 1761, ο Giovanni Battista Morgagni από την Πάντοβα εξέδωσε το βιβλίο «Οι θέσεις και οι αιτίες των ασθενειών όπως διερευνώνται από την ανατομία, σε πέντε μέρη» (*De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque*) στο οποίο τις αυτοψίες που έκανε συσχετίζοντας ασθένειες με παθολογικά ευρήματα μετά τον θάνατό των ασθενών. Αυτό έθεσε τα θεμέλια για την επιστημονική ογκολογία και τη μελέτη του καρκίνου.^(5, 2)

Τον 19^ο αιώνα και συγκεκριμένα το 1829, ο Joseph Claude Anthelm Recamier αναγνώρισε τον όρο «μετάσταση», δηλαδή την διάδοση του καρκίνου από ένα μέρος σε ένα άλλο. Αυτή ήταν μια σημαντική ανακάλυψη, καθώς εκτιμάται ότι, σήμερα, η μετάσταση οφείλεται για το 90% των θανάτων από καρκίνο.⁽⁴⁾

Η επόμενη σημαντική ανακάλυψη ήρθε το 1838 από μία δημοσίευση του Γερμανού παθολόγου Johannes Muller, ο οποίος υποστήριξε ότι δεν υπάρχει κάποια ουσιαστική διαφορά ανάμεσα στη δομή των καρκινικών νεοπλασμάτων και αυτής του φυσιολογικού ιστού. Αυτή η θεμελιώδης δήλωση έμεινε γνωστή ως «ο πρώτος νόμος της ογκολογίας».⁽⁵⁾ Το έργο του ορίζει την παθολογική ιστολογία ως ανεξάρτητο κλάδο της επιστήμης, αποδεικνύοντας ότι ο καρκίνος αποτελείται από κύτταρα.⁽⁴⁾

Το 1863-1867 ο Rudolf Virchow, που συχνά αποκαλείται ο ιδρυτής της κυτταρικής παθολογίας, προσέφερε τις επιστημονικές βάσεις για τη σύγχρονη παθολογική μελέτη του καρκίνου,⁽²⁾ διατυπώνοντας τη θεωρία ότι οι όγκοι είναι αποτέλεσμα χρόνιου ερεθισμού και πώς ο καρκίνος διαχύεται με έναν τρόπο παρόμοιο με το υγρό.^(4, 6)

Το 1873 ο γερμανός χειρουργός Theodor Billroth εκτελεί την πρώτη επιτυχημένη λαρυγγεκτομή λόγω καρκίνου.⁽⁷⁾ Ο Billroth, επίσης, ήταν ο πρώτος που πραγματοποίησε επεμβατική αφαίρεση ενός μέρους του στομάχου ως θεραπεία για τον καρκίνο του στομάχου.^(4, 8)

Το 1882 ο William Stewart Halsted, ο οποίος ήταν ο πρώτος καθηγητής χειρουργικής στο Johns Hopkins, το Χάρβαρντ και το Γέιλ, πραγματοποίησε ριζική μαστεκτομή

(αφαίρεση ολόκληρου του μαστού, τους μυς στο μπροστινό μέρος του θώρακα , και το λεμφικό σύστημα του μαστού) για τη θεραπεία καρκίνος του μαστού.⁽⁹⁾

Το 1889 ο Stephen Paget εξέτασε μεταθανάτια στοιχεία που είχαν συγκεντρωθεί από 735 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και σημείωσε ότι η μετάσταση δεν οφείλεται σε τυχαία γεγονότα, αλλά μάλλον ορισμένα κύτταρα του όγκου (ο «σπόρος») αυξήθηκαν κατά προτίμηση στο μικροπεριβάλλον επιλεγμένων οργάνων (το «έδαφος») και ότι οι μεταστάσεις δημιουργήθηκαν μόνο όταν ο κατάλληλος σπόρος είχε εμφυτευτεί στο κατάλληλο έδαφος (seed and soil theory). Ο ισχυρισμός αυτός του Paget, ότι το μικροπεριβάλλον παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην ρύθμιση της ανάπτυξης των μεταστάσεων υποστηρίζεται από αρκετές πειραματικές μελέτες.⁽¹⁰⁾

Το 1895 ο Wilhelm Conrad Rontgen ανακάλυψε τις ακτίνες X , οι οποίες έκαναν την ανίχνευση όγκων στο σώμα πολύ πιο εύκολη και μη επεμβατική.⁽¹¹⁾ Ως αποτέλεσμα αυτού του γεγονότος, το 1899 ο Tage Anton Ultimus Sjogren έγινε ο πρώτος άνθρωπος που πραγματοποίησε επιτυχή θεραπεία του καρκίνου με ακτίνες X.⁽⁴⁾

Το 1909-1911 ο Francis Peyton Rous (1879–1970), έκανε 2 σημαντικές ανακαλύψεις που σήμερα αποτελούν τα θεμέλια της σύγχρονης ιολογίας και της ογκολογίας. Πρώτον, ανακάλυψε ότι ένας κακοήθης όγκος (σάρκωμα στα κοτόπουλα) ήταν μεταδοτικός. Αυτό ήταν ο πρώτος μεταδιδόμενος συμπαγείς όγκος που ανακαλύφθηκε. Δεύτερον, βρήκε ότι ο παράγοντας που προκαλεί όγκο θα μπορούσε να περάσει μέσα από ένα υπερφίλτρο Berkefeld, που είναι γνωστό ότι διατηρεί τα βακτηρίδια . Στο πλαίσιο των καιρών, η διαπίστωση αυτή απέδειξε ότι ο παράγοντας ήταν ένας ιός, ο πρώτος του κάθε είδους. Ο ιός που ανακάλυψε είναι πλέον γνωστός ως ιός του σαρκόματος Rous και έκτοτε έχει μελετηθεί σε πολλά εργαστήρια σε όλο τον κόσμο.⁽¹²⁾

Το 1914, ο Theodor Boveri διατύπωσε την θεωρία μετάλλαξης του καρκίνου. Η μικροσκοπική ανάλυση του χρωμοσωμικού διαχωρισμού σε διαιρούμενα κύτταρα τον οδήγησε να υποθέσει ότι οι αλλαγές στη χρωμοσωμική σύσταση ενός μόνο κυττάρου έχει τη δύναμη να οδηγήσει σε ογκογένεση. Ο Boveri πρότεινε ότι ο καρκίνος προέρχεται από το μοναδικό κύτταρο που έχει αποκτήσει μια ανώμαλη χρωμοσωμική δομή, και ότι αυτή η ανωμαλία, όταν μεταδίδεται σε όλους τους απογόνους ξεπερνά

ένα φυσιολογικό ανασταλτικό μηχανισμό, προκαλώντας έτσι τον ταχύ πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Σήμερα είναι ευρέως γνωστό ότι ο καρκίνος είναι μια γενετική ασθένεια, που προκαλείται από γονιδιωματικές εκτροπές, συμπεριλαμβανομένου σημειακών μεταλλάξεων ή χρωμοσωμικών μεταθέσεων και προσθηκών, που οδηγούν είτε στην ενεργοποίηση ογκογονιδίων, είτε στη δημιουργία μεταλλάξεων, είτε σε χρωμοσωμικές ελλείψεις που αδρανοποιούν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια.⁽¹³⁾

Το 1915, πρώτη φορά, καρκίνος προκαλείται σε ζώα εργαστηρίου. Ο καρκίνος προκλήθηκε σε πειραματόζωα στο Πανεπιστήμιο του Τόκιο, με την εφαρμογή πίσσας άνθρακα πάνω στο δέρμα των κουνελιών, ανοίγοντας το δρόμο για τις τρέχουσες μεθόδους έρευνας του καρκίνου.⁽⁴⁾

Το 1926, ο Δανός επιστήμονας Johannes Fibiger πήρε το νόμπελ για το έργο του που έδειξε ότι ο καρκίνος του στομάχου σε ποντίκια προκλήθηκε από ένα είδος νηματώδους σκουληκιού. Αργότερα, αποδείχθηκε ότι τα συμπεράσματά του δεν ήταν σε θέση να αναπαραχθούν από άλλους επιστήμονες και αντί αυτού αποφασίστηκε ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α είχαν προκαλέσει καρκίνο στα τρωκτικά του.⁽¹⁴⁾

Το 1933 έγινε η πρώτη επιτυχημένη χειρουργική αφαίρεση μέρους του πνεύμονα, για καρκίνο του πνεύμονα από τους Evarts Ambrose Graham και Jacob Jesse Singer.⁽⁴⁾

Το 1939 ο Charles Brendon Huggins ανακάλυψε ότι μέσω της έρευνας του στα επίπεδα ανδρογόνων και του καρκίνου του προστάτη σε σκύλους οι ορμόνες ήταν απαραίτητες για την ανάπτυξη ορισμένων μορφών καρκίνου. Αυτό έθεσε τις βάσεις για ορμονική θεραπεία για ορισμένες μορφές καρκίνου.⁽¹⁵⁾

Το 1942, δύο νέοι επίκουροι καθηγητές στο νέο τμήμα Φαρμακολογίας του Γέιλ, ο Louis S. Goodman, και ο Alfred Gilman, άρχισαν να μελετούν τις επιπτώσεις του σιναπιού αζώτου για το λέμφωμα. Οι πρώτες μελέτες σε ποντικούς έδειξαν δραματική υποχώρηση της νόσου, η οποία επιβεβαιώθηκε με περαιτέρω μελέτες σε κουνέλια. Το επόμενο βήμα ήταν η κλινική δοκιμή. Ο πρώτος ασθενής στον κόσμο που υποβλήθηκε σε χημειοθεραπεία ήταν ένα 48χρονος άντρας με λεμφοσάρκωμα στα τελικά στάδια. Η ακτινοβολία δεν είχε πλέον καμία επίδραση στους όγκους του και

είχε ξεμείνει από επιλογές για θεραπεία. Του δόθηκαν 10 δόσεις σιναπιού αζώτου σε δοσολογία που ήταν περίπου 2,5 φορές παραπάνω από αυτήν που αποτέλεσε την πρότυπη, επειδή κανείς δεν είχε την παραμικρή ιδέα πόσο να του δώσει. Μέσα σε δύο μέρες, οι γιατροί παρατήρησαν ότι οι όγκοι του ήταν πιο ήπιοι και με το τέλος της θεραπείας, είχαν εξαφανιστεί.

Παρά το γεγονός ότι υποτροπίασε λίγο αργότερα και οι επόμενοι κύκλοι θεραπείας ήταν λιγότερο αποτελεσματικοί, οι επιστήμονες είχαν αποδείξει ότι οι χημικές ουσίες θα μπορούσαν να θεραπεύσουν τον καρκίνο. Περαιτέρω κλινικές δοκιμές ακολούθησαν στο Γέιλ και σε όλη τη χώρα, αλλά τα αποτελέσματα - συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων της πρώτης δοκιμής - παρέμειναν ένα στρατιωτικό μυστικό μέχρι το 1946, όταν δημοσιεύθηκαν στο *The Journal of the American Medical Association*.⁽¹⁶⁾

Το 1960 ο Howard Temin κέρδισε το Βραβείο Νόμπελ για την διατύπωση της υπόθεσης του προϊικού DNA (DNA provirus hypothesis), στον οποίο ισχυρίστηκε ότι ορισμένοι ιοί RNA είναι ικανοί να εισάγουν γενετικό υλικό τους στο DNA των κυττάρων ξενιστών. Αυτοί οι ανενεργοί προιοί μπορεί τελικά να εκφραστούν και μπορεί να συμβάλουν στο σχηματισμό του καρκίνου.^(4, 17)

Το 1976 οι Michael Bishop και Harold Varmus χρησιμοποίησαν έναν ογκογόνο ρετροϊό για τον εντοπισμό των ογκογονιδίων που ελέγχουν την αύξηση στα φυσιολογικά κύτταρα. Τα αξιοσημείωτα συμπεράσματα ήταν ότι το ογκογονίδιο στον ιό δεν αντιπροσωπεύει ένα πραγματικό ιικό γονίδιο, αλλά αντίθετα ήταν ένα κανονικό γονίδιο κυττάρου, το οποίο είχε αποκτήσει ο ιός κατά την αντιγραφή στο κύτταρο-ξενιστή και στη συνέχεια μεταφέρθηκε κατά μήκος.⁽¹⁸⁾ Το κυτταρικό ογκογονίδιο που ανακάλυψαν ήταν το SRC (διαβάζεται «sarc» σαν συντομογραφία για το sarcoma - σάρκωμα) και πρόκειται για το ίδιο γονίδιο που μεταφέρεται από τον ιό και περιγράφηκε αρχικά από Peyton Rous.⁽⁴⁾ Η ανακάλυψη αυτή είχε εκτενή επιρροή στην ανάπτυξη της γνώσης μας σχετικά με τους μηχανισμούς για την ανάπτυξη των όγκων.⁽¹⁸⁾

Το 1986 ο Stephen H. Friend και οι συνεργάτες του, απομόνωσαν ένα ανθρώπινο cDNA που χαρτογραφήθηκε στην περιοχή RB (retinoblastoma) (για το ρετινοβλάστωμα) και, το σημαντικότερο, απαλείφθηκε τουλάχιστον εν μέρει σε

όγκους.⁽¹⁹⁾ Αυτό το γονίδιο ήταν, επίσης, ένα από τα πρώτα που σχετίστηκαν με κληρονομική (οικογενής) μορφή του καρκίνου.⁽²⁰⁾

Η Τεχνολογία μικροσυστοιχιών DNA (επίσης γνωστή ως συστοιχίες DNA, τα τσιπ του DNA ή βιοτσίπ) αντιπροσωπεύει μία από τις πιο πρόσφατες ανακαλύψεις και μάλιστα σημαντικό επίτευγμα στην πειραματική μοριακή βιολογία. Το 1995, δημοσιεύεται το πρώτο άρθρο που περιγράφει την εφαρμογή της τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών DNA για τη μέτρηση των επιπέδων έκφρασης γονιδίου σε φυτά. Η δημοσίευση αυτή έγινε στην επιστημονική βιβλιογραφία από τον Patrick Brown και τους συνεργάτες του από το Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ.^(4, 21) Αυτή η τεχνολογία έχει προχωρήσει και τώρα χρησιμοποιείται για τη μελέτη του καρκίνου στον άνθρωπο.⁽⁴⁾

Το 1999 γίνεται η πρώτη επιτυχημένη δημιουργία καρκινικών κυττάρων στο εργαστήριο. Ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα και κύτταρα ινοβλαστών μετασχηματίστηκαν σε κύτταρα όγκου, για πρώτη φορά σε εργαστήριο. Αυτό επιτεύχθηκε με την συν-έκφραση της τελομεράσης (hTERT - human Telomerase Reverse Transcriptase), του ιού από πίθηκο 40 μεγάλη-T ογκοπρωτεΐνη με ένα ογκογόνο αλληλίο του H-ras (της οικογένειας των Ras γονιδίων).⁽⁴⁾

1.3 Χαρακτηριστικά Καρκίνου (Ορόσημα)

Μετά από μια ταχεία πρόοδο, τα τελευταία χρόνια, στην έρευνα για τον καρκίνο, έχει δημιουργηθεί ένα πλούσιο και σύνθετο σώμα γνώσης, αποκαλύπτοντας ότι ο καρκίνος είναι μια ασθένεια που περιλαμβάνει δυναμικές αλλαγές στο γονιδίωμα. Η πολυπλοκότητα της νόσου γίνεται κατανοητή από έναν αριθμό βασικών αρχών που διέπουν τη μετατροπή των φυσιολογικών ανθρώπινων κυττάρων σε κακοήθεις καρκίνους. Η έρευνα τις τελευταίες δεκαετίες έχει αποκαλύψει έναν αριθμό μοριακών, βιοχημικών και κυτταρικών χαρακτηριστικών (ορόσημα) που υπάρχουν στους περισσότερους και ίσως όλους τους τύπους καρκίνου στον άνθρωπο (εικόνα 1.2).⁽²²⁾

Τα ορόσημα αυτά είναι τα εξής:

1. Αυτάρκεια σε αυξητικά σήματα
2. Αναισθησία σε αντι-αυξητικά σήματα
3. Αποφυγή απόπτωσης
4. Απεριόριστος πολλαπλασιασμός
5. Συνεχής αγγειογένεση
6. Διήθηση και μετάσταση⁽²²⁾
7. Μεταλλάξεις και γενετική αστάθεια
8. Φλεγμονή που προωθεί τον καρκίνο
9. Απορρύθμιση κυτταρικής ενέργειας- μεταβολισμού
10. Αποφυγή ανοσο-καταστροφής⁽²³⁾
11. Ανώμαλο εναλλακτικό μάτισμα⁽²⁴⁾



Εικόνα 1.2: Ορόσημα του καρκίνου.

1.4 Παράγοντες Κινδύνου που Προκαλούν Καρκίνο

Υπάρχουν περίπου 200 διαφορετικά είδη καρκίνου.⁽²⁵⁾ Κάθε καρκίνος πιστεύεται ότι ξεκινάει πρώτα από ένα παθολογικό κύτταρο. Αυτό που φαίνεται να συμβαίνει είναι ότι ορισμένα ζωτικής σημασίας γονίδια που ελέγχουν το πώς τα κύτταρα διαιρούνται και πολλαπλασιάζονται, έχουν καταστραφεί ή αλλοιωθεί. Αυτό καθιστά το κύτταρο ανώμαλο. Εάν το ανώμαλο κύτταρο επιβιώσει μπορεί να πολλαπλασιαστεί εκτός ελέγχου σε ένα καρκινικό (κακοήθη) όγκο. Όλοι έχουμε ένα κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Πολλοί καρκίνοι φαίνεται να αναπτύσσονται χωρίς προφανή λόγο. Ωστόσο, ορισμένοι παράγοντες κινδύνου είναι γνωστό ότι αυξάνουν την πιθανότητα ένα ή περισσότερα από τα κύτταρα να γίνουν ανώμαλα και να οδηγήσουν σε καρκίνο. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τα ακόλουθα (εικόνα 1.3)⁽²⁶⁾:

1.4.α Ηλικία

Οι περισσότεροι τύποι καρκίνου γίνονται πιο συχνές καθώς γερνάμε.⁽²⁵⁾ Αυτό οφείλεται πιθανώς στη συσσώρευση βλαβών στα κύτταρα με την πάροδο του χρόνου. Επίσης, η άμυνα του οργανισμού και η αντίσταση ενάντια στα παθολογικά κύτταρα μπορεί να γίνει λιγότερο καλή όσο μεγαλώνουμε.⁽²⁶⁾ Όσο περισσότερο ζούμε, τόσο περισσότερο χρόνο έχουν τα γενετικά λάθη να συμβούν στα κύτταρα μας.⁽²⁵⁾

1.4.β Γενετική προδιάθεση

Ορισμένοι καρκίνοι έχουν μια ισχυρή γενετική σύνδεση.⁽²⁶⁾ Ένα κύτταρο για να καταστεί καρκινικό, πρέπει να συμβούν μία σειρά από γενετικές μεταλλάξεις εντός του κυττάρου. Μερικές φορές ένα άτομο γεννιέται ήδη με μία από αυτές τις μεταλλάξεις. Αυτό δεν σημαίνει ότι θα εμφανίσει σίγουρα καρκίνο, αλλά με μια μετάλλαξη από την αρχή, καθιστά πιο πιθανό στατιστικά ότι θα αναπτύξει καρκίνο στη διάρκεια της ζωής τους. Οι γιατροί καλούν αυτό το γεγονός ως γενετική προδιάθεση. Αυτό ισχύει για καρκίνους όπως καρκίνος παχέος εντέρου και καρκίνος του μαστού.⁽²⁵⁾

1.4.γ Ανοσοποιητικό σύστημα

Τα άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό σύστημα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων μορφών καρκίνου.⁽²⁶⁾ Για παράδειγμα, άτομα που πάσχουν από AIDS, άτομα με μεταμοσχευμένα όργανα που λαμβάνουν φάρμακα για να καταστείλουν το ανοσοποιητικό τους σύστημα και να σταματήσουν την απόρριψη των οργάνων, άτομα που γεννιούνται με σπάνια ιατρικά σύνδρομα που επηρεάζουν ανοσία τους.^(25, 26)

1.4.δ Το κάπνισμα, το σωματικό βάρος, η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα

Ο κίνδυνος εμφάνισης ορισμένων μορφών καρκίνου αυξάνεται με την διατροφή, το υπερβολικό βάρος, την έλλειψη άσκησης, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα. Η υπερβολική κατανάλωση λιπαρών τροφίμων και η όχι αρκετά συχνή κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών αυξάνει ενδεχομένως τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων μορφών καρκίνου.^(25, 26) Επίσης, το κάπνισμα θεωρείται ότι προκαλεί περίπου 1 στους 4 όλων των καρκίνων. Περίπου 1 σε 10 καπνιστές πεθαίνει από καρκίνο του πνεύμονα. Όσο περισσότερο καπνίζετε, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος. Αν σταματήσετε το κάπνισμα, ο κίνδυνος κατεβαίνει σημαντικά.⁽²⁶⁾



Εικόνα 1.3: Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου.

1.4.ε Χημικά καρκινογόνα

Καρκινογόνο είναι κάτι (χημικά, ακτινοβολία, κλπ), το οποίο μπορεί να βλάψει ένα κύτταρο και να το καταστήσει πιο πιθανό να μετατραπεί σε ένα καρκινικό κύτταρο. Κατά γενικό κανόνα, όσο περισσότερη η έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος. Γνωστά παραδείγματα περιλαμβάνουν:

- Καπνός, όπως προαναφέρθηκε
- Εργατικές χημικές ουσίες, όπως ο αμίαντος, βενζόλιο, φορμαλδεΐδη, κλπ⁽²⁶⁾

1.4.στ Ακτινοβολία

Η ακτινοβολία είναι καρκινογόνος. Για παράδειγμα, η έκθεση σε ραδιενεργά υλικά και πυρηνικό νέφος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για λευχαιμία και άλλους καρκίνους. Η υπερβολική έκθεση στον ήλιο και τα ηλιακά εγκαύματα (ακτινοβολία από τις ακτίνες UVA και UVB) αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος. Όσο μεγαλύτερη είναι η δόση της ακτινοβολίας, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου. Όμως, ο κίνδυνος από μικρές δόσεις, όπως από ένα τεστ ακτίνων X, είναι πολύ μικρό.^(25, 26)

1.4.ζ Ιοί

Οι ιοί μπορούν να βοηθήσουν στην ανάπτυξη ορισμένων μορφών καρκίνου. Αυτό, όμως, δε σημαίνει ότι αυτοί οι καρκίνοι μπορούν να ανιχνεύονται όπως μια μόλυνση. Αυτό που συμβαίνει είναι ότι ο ιός μπορεί να προκαλέσει γενετικές αλλαγές στα κύτταρα, καθιστώντας τα πιο πιθανό να γίνουν καρκινικά. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν:

- Ο καρκίνος του τραχήλου, καθώς και άλλοι καρκίνοι της περιοχής των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού, και ο ιός του ανθρώπινου θηλώματος (HPV).
- Πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος και οι ιοί της ηπατίτιδας B και C.
- Λεμφώματα και ο ιός Epstein-Barr
- Λευχαιμία T κυττάρων σε ενήλικες και ο ιός λευχαιμίας T κυττάρων ανθρώπου.^(25,26)

1.4.η Βακτηριακή λοίμωξη

Οι βακτηριακές λοιμώξεις δεν είχαν θεωρηθεί, στο παρελθόν, ως παράγοντες που προκαλούν καρκίνο. Όμως, μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνθρωποι που έχουν το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*) στο στομάχι τους, αναπτύσσουν φλεγμονή του βλεννογόνου του στομάχου, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του στομάχου. Η έρευνα εξετάζει επίσης εάν οι ουσίες που παράγονται από συγκεκριμένους τύπους βακτηρίων στο πεπτικό σύστημα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του εντέρου ή λέμφωμα του στομάχου. Μερικοί ερευνητές πιστεύουν ότι συγκεκριμένα βακτήρια μπορούν να παράγουν ουσίες που προκαλούν καρκίνο σε ορισμένα άτομα. Αλλά η έρευνα σε αυτό το ζήτημα είναι σε πρώιμο στάδιο.⁽²⁵⁾

1.5 Θεραπεία Καρκίνου

Χάρη στην πρόοδο της ιατρικής, σήμερα σχεδόν οι μισοί διαγνωσθέντες με καρκίνο θεραπεύονται. Για αρκετούς, μάλιστα, τύπους και περιπτώσεις μπορεί να μιλάμε πλέον για οριστική θεραπεία χωρίς την πιθανότητα υποτροπών. Με την πάροδο του χρόνου και την πρόοδο της επιστήμης, είναι διαρκώς μεγαλύτερη η μερίδα αυτών των τύπων, κάτι ιδιαίτερα ενθαρρυντικό για το μέλλον. Υπάρχουν ασφαλώς προϋποθέσεις. Ακόμη όμως και σε καρκίνους, που στην παρούσα φάση, χαρακτηρίζονται μη θεραπεύσιμοι, η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή συχνά προσφέρει τεράστια πλεονεκτήματα:

- προσθέτει μήνες ή και χρόνια φυσιολογικής ζωής
- και βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα της, ελαττώνοντας ή και εξαφανίζοντας τα συμπτώματα όπως ο πόνος και εξασφαλίζοντας μια όσο το δυνατόν πιο φυσιολογική λειτουργία των δραστηριοτήτων του σώματος.⁽²⁷⁾

Είναι αλήθεια, ότι σε αρκετές περιπτώσεις, ο καρκίνος μπορεί να μην είναι πλήρως ιάσιμος. Εντούτοις δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι υπάρχουν και άλλα χρόνια νοσήματα, όπως ο διαβήτης ή τα καρδιακά νοσήματα, για τα οποία δεν υπάρχει πλήρης ίαση, ωστόσο εφαρμόζεται θεραπευτική αγωγή σε μόνιμη βάση.

Οι ασθενείς βρίσκονται υπό θεραπεία δια βίου και ζουν μία κατά τα άλλα φυσιολογική ζωή, ακόμα και αν υπάρχουν οι τυχόν περιορισμοί που μπορεί να προκύπτουν από τα νοσήματα αυτά.⁽²⁸⁾

Επιτυχής θεωρείται η θεραπεία όταν ο ασθενής επιβιώσει πάνω από 5 χρόνια, από την διάγνωση στους ενήλικες και πάνω από 2 χρόνια στα παιδιά. Σε ορισμένες περιπτώσεις 1 στις 100.000 συμβαίνει αυτόματη ίαση χωρίς την μεσολάβηση οποιουδήποτε θεραπευτικού μέσου (όπως στα νευροβλαστώματα).⁽²⁸⁾



Για πολλά χρόνια οι τρεις βασικές μέθοδοι που υπάρχουν στην θεραπευτική φαρέτρα για την αντιμετώπιση του καρκίνου είναι η χειρουργική θεραπεία, οι ακτινοβολίες και η χημειοθεραπεία. Πιο πρόσφατες μέθοδοι είναι

η βιολογική θεραπεία και η ορμονοθεραπεία.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο απαιτεί συχνά συνδυασμό χειρουργικής επεμβάσεως, ακτινοθεραπείας και/ή συστηματικής θεραπείας. Η συστηματική θεραπεία του καρκίνου περιλαμβάνει την χημειοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία, την ανοσοθεραπεία και τις νεώτερες θεραπευτικές μεθόδους. Οι δυνατότητες της συστηματικής θεραπείας αυξάνονται διαρκώς καθώς νέα φάρμακα και νέες θεραπευτικές μέθοδοι έρχονται να προστεθούν στο οπλοστάσιο της.⁽²⁷⁾

1.5.α Χειρουργική

Η χειρουργική επέμβαση ως ένα ιατρικό πεδίο έχει αλλάξει ραγδαία από τα τέλη του 1800, σε μεγάλο βαθμό χάρη στην ανάπτυξη της ασφαλούς και αποτελεσματικής αναισθησίας.⁽²⁹⁾ Η χειρουργική επέμβαση έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του καρκίνου για πολλά, πολλά χρόνια. Η χειρουργική παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στη διάγνωση του καρκίνου και στην εξακρίβωση για το πόσο μακριά μπορεί να έχει εξαπλωθεί (μια διαδικασία που ονομάζεται σταδιοποίηση)⁽²⁾ ή αν υπάρχει εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων σε άλλα μέρη του σώματος.⁽²⁷⁾

Η χειρουργική προσφέρει τη μεγαλύτερη πιθανότητα για θεραπεία για πολλούς τύπους καρκίνου, ιδιαίτερα εκείνων που δεν έχουν εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος. Οι περισσότεροι άνθρωποι με καρκίνο θα έχουν κάποιο είδος εγχείρησης.⁽²⁾

1.5.β Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοβολία είναι άλλη μια επιλογή για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Ακτινοθεραπεία ή ακτινοβολία (ακτίνες X ράδιο), καλείται η χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας για την θανάτωση των καρκινικών κυττάρων και την μείωση του μεγέθους του όγκου. Προκαλεί καταστροφή των κυττάρων στο πεδίο ακτινοβολήσης, μέσω βλάβης του γενετικού υλικού ώστε να καταστεί αδύνατη η περαιτέρω ανάπτυξη και κυτταρική διαίρεση. Εφαρμόζεται σε περιοχές του σώματος η εισάγεται στον καρκινικό όγκο με μορφή βελόνων, ή προσλαμβάνεται εκλεκτικά το ραδιενεργό ισότοπο στο πάσχον όργανο.⁽²⁷⁾

Η ακτινοθεραπεία είναι η πρώτη μη χειρουργική θεραπευτική μέθοδος κατά του καρκίνου. Η χρησιμοποίηση της μετά την ανακάλυψη των ακτίνων X και του ραδίου (1896-1898 αντίστοιχα), διεύρυνε το θεραπευτικό οπλοστάσιο της ιατρικής, χαρίζοντας μεγαλύτερες επιβιώσεις ή ιάσεις αλλά και καλύτερη ποιότητα ζωής.⁽²⁸⁾

Όπως και με την εγχείρηση, η ακτινοθεραπεία δεν είναι συνήθως θεραπευτική αν τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαπλωθεί σε ολόκληρο το σώμα ή εκτός του πεδίου της ακτινοβολίας. Μπορεί να συνεχιστεί, ακόμα κι αν δεν είναι πιθανή η πλήρης ίαση, για να μειώσει τα σημεία και τα συμπτώματα που προκαλεί ο καρκίνος, όπως είναι η πίεση, ο πόνος και η αιμορραγία.⁽²⁷⁾

Σε γενικές γραμμές η ακτινοβολία προκαλεί λιγότερες σωματικές παραμορφώσεις σε σχέση με τη ριζική εγχείρηση, αλλά μπορεί να έχει έντονες παρενέργειες, όπως ερεθισμό ή σκλήρυνση του δέρματος, δυσκολία στην κατάποση, ξηροστομία, ναυτία, διάρροια, τριχόπτωση και καταβολή. Η σοβαρότητα και η έκταση αυτών των παρενεργειών εξαρτάται από το μέρος που γίνεται και την ποσότητα της ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται.⁽²⁸⁾

Εκτιμάται ότι περισσότερο από το 50% των ασθενών με καρκίνο, θα λάβει ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους.⁽³⁰⁾

1.5.γ Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία είναι μία αντικαρκινική θεραπεία με φάρμακα που μπορούν να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα. Χημειοθεραπεία είναι η συστηματική χρήση φαρμάκων για την θεραπεία του καρκίνου. Αυτά τα φάρμακα συχνά αποκαλούνται "αντικαρκινικά" φάρμακα. Χρησιμοποιούνται διάφορες κατηγορίες φαρμάκων που δρουν στα καρκινικά κύτταρα αλλά επηρεάζουν και τα υγιή.⁽²⁷⁾

Η Χημειοθεραπεία για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία του καρκίνου στη δεκαετία του 1950.⁽²⁾ Το φάρμακο χορηγείται γενικά με ένεση ή ενδοφλεβίως.⁽²⁸⁾ Υπάρχουν πάνω από 100 φάρμακα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται σήμερα. Οι γιατροί επιλέγουν ορισμένα φάρμακα με βάση το είδος του καρκίνου και το στάδιο του. Η χημειοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διαφορετικούς λόγους:

- Να κρατήσει τον καρκίνο από τη διάδοση.
- Να επιβραδύνει την ανάπτυξη του καρκίνου.
- Να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα που μπορεί να έχουν εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.
- Να ανακούφιση από συμπτώματα, όπως ο πόνος ή από εμπόδια που προκαλούνται από τον καρκίνο.
- Για θεραπεία του καρκίνου.⁽²⁾

Ανάλογα με το συγκεκριμένο φάρμακο που χρησιμοποιείται, η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει διάφορες παρενέργειες. Αυτές είναι τριχόπτωση, πληγές στο στόμα, δυσκολία στην κατάποση, ξηροστομία, ναυτία, εμετός, διάρροια, αιμορραγία και λοίμωξη. Πιο σπάνια προβλήματα περιλαμβάνουν βλάβη στην καρδιά, στο ήπαρ, στους πνεύμονες, στα νεφρά ή στα νεύρα. Η βλάβη στα νεύρα προκαλεί συνήθως μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα των χεριών ή των ποδιών. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι παρενέργειες εξαφανίζονται, μόλις ολοκληρωθεί η θεραπεία. Οι ειδικοί εργάζονται, για να μειώσουν ή και να απαλείψουν εντελώς αυτές τις παρενέργειες.⁽²⁸⁾

1.5.δ Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία είναι η θεραπεία που χρησιμοποιεί ορισμένα τμήματα του ανοσοποιητικού συστήματος ενός ατόμου για την καταπολέμηση ασθενειών όπως ο καρκίνος. Αυτό μπορεί να γίνει με δυο τρόπους:

- 1) Με την τόνωση του ανοσοποιητικού συστήματος για να εργαστεί σκληρότερα ή πιο έξυπνα και να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα και
- 2) δίνοντας στο ανοσοποιητικό σύστημα συστατικά, όπως τεχνητές πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού συστήματος.

Ορισμένοι τύποι ανοσοθεραπείας μερικές φορές αναφέρονται, επίσης, ως βιολογική θεραπεία, βιοθεραπεία⁽²⁾ ή θεραπεία μετατροπής βιολογικής αντίδρασης.⁽²⁸⁾ Η ανοσοθεραπεία μπορεί να γίνει μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες για τον καρκίνο.⁽²⁷⁾

Οι βιολογικές θεραπείες ως «έξυπνες βόμβες» κατευθύνονται σε ειδικούς στόχους στα καρκινικά κύτταρα, αφήνοντας ανεπηρέαστα τα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού. Κατ' αυτόν τον τρόπο η θεραπεία γίνεται περισσότερο συγκεκριμένη, πιο ειδική και λιγότερο τοξική. Μια παραλλαγή της ανοσοθεραπείας είναι η χορήγηση ουσιών που διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα με ειδικές ανοσορρυθμιστικές ουσίες. Μια άλλη παραλλαγή είναι η παραγωγή στο εργαστήριο συγκεκριμένων πρωτεϊνών του ανοσοποιητικού συστήματος (κυτταροκίνες) και στη συνέχεια η χρήση τους στη θεραπεία.⁽³¹⁾

Αυτές οι πρωτεΐνες που ονομάζονται μετατροπείς βιολογικής αντίδρασης (BRM - Biological Response Modifier) αποτελούν την πλειονότητα των ανοσοθεραπευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ή μελετώνται σήμερα.⁽²⁸⁾ Αυτές είναι:

- Ιντερφερόνες
- Ιντερλευκίνες
- Αυξητικοί παράγοντες
- Μονοκλωνικά αντισώματα (Rituxan, Herceptin)
- Εμβόλια⁽³²⁾

Παρόλο που πολλές βιολογικές θεραπείες χρησιμοποιούν ουσίες που εμφανίζονται φυσικά στο σώμα, οι παρενέργειες μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής ή σε υψηλότερα από το φυσιολογικό επίπεδα αυτών των ουσιών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της βιολογικής θεραπείας είναι το αποτέλεσμα του «γεμάτου» και η τόνωση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτά περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, πόνους στο σώμα (γριπώδη συμπτώματα), ναυτία/έμετος, απώλεια της όρεξης και κόπωση. Ανάλογα με τις δόσεις και πώς η θεραπεία χορηγείται, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αλλεργική αντίδραση που μπορεί να προκαλέσει μείωση της αρτηριακής πίεσης, δυσκολία στην αναπνοή, εξάνθημα ή οίδημα στο σημείο της ένεσης. Κάθε θεραπεία μπορεί να έχει παρενέργειες ειδικές για τα κύτταρα, τα οποία επηρεάζονται από την θεραπεία. Οι βιολογικές θεραπείες είναι σχετικά νέες και ακόμα μαθαίνουμε τις μακροχρόνιες παρενέργειες που μπορεί να υπάρξουν χρόνια μετά.⁽³²⁾

1.5.ε Ορμονοθεραπεία

Η ορμονοθεραπεία είναι μια αντικαρκινική θεραπεία που αναστέλλει την έκκριση ορμονών ή εμποδίζει τη δράση τους δυσχεραίνοντας έτσι την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.⁽²⁸⁾ Η χρήση ορμονοθεραπείας για την αντιμετώπιση του καρκίνου βασίζεται στην παρατήρηση ότι στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων υπάρχουν υποδοχείς συγκεκριμένων ορμονών, οι οποίες είναι απαραίτητες για την ανάπτυξή τους. Οι όγκοι που εξαρτώνται από ορμόνες για να αναπτυχθούν λέγονται ορμονοεξαρτώμενοι.⁽²⁷⁾

Η αντικαρκινική ορμονοθεραπεία μπορεί να δράσει:

- 1) εμποδίζοντας την παραγωγή συγκεκριμένων ορμονών στον οργανισμό,
- 2) δεσμεύοντας τους ορμονικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων ή
- 3) υποκαθιστώντας τις φυσικές ορμόνες με χημικώς όμοιές τους, τις οποίες όμως δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν τα καρκινικά κύτταρα.⁽³³⁾

Οι διαφορετικές ομάδες ορμονοθεραπείας ταξινομούνται ανάλογα με τη δράση και/ή τον τύπο της ορμόνης που επηρεάζουν. Άλλα από τα ορμονικά φάρμακα είναι ειδικά παρασκευασμένα για τον καρκίνο και άλλα έχουν πολλές άλλες, μη ογκολογικές χρήσεις. Οι ορμόνες που χορηγούνται για την καταπολέμηση του καρκίνου είναι πολλές και ποικίλες:

- Αναστολείς επινεφριδικών στεροειδών
- Ανδρογόνα
- Αντιανδρογόνα
- Ρυθμιστές του SERM - Selective Estrogen Response Modulators (εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων)
- Οιστρογόνα
- Ανταγωνιστές της LHRH - Luteinizing Hormone-Releasing Hormone agonists (εκλυτική ορμόνη της ωχρινότροπου ορμόνης)
- Προγεστερινοειδή ή προγεσταγόνα⁽³⁴⁾

Οι παρενέργειες προκαλούνται από την έλλειψη οποιασδήποτε ορμόνης που είναι αποκλεισμένη ή απενεργοποιημένη. Για τις γυναίκες, οι επιδράσεις αυτές είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στην εμμηνόπαυση και μπορεί να

περιλαμβάνουν: εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις, αύξηση βάρους, ξηρότητα του κόλπου, και κεφαλαλγία. Επιπλέον, μερικοί ασθενείς αναφέρουν ναυτία, απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών, μυϊκούς πόνους και πόνους στις αρθρώσεις και πιο σοβαρά συμπτώματα, όπως θρόμβους αίματος και αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου.

Στους άνδρες, οι παρενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν εξάψεις, κούραση, ευαισθησία στο στήθος, ναυτία, απώλεια της σεξουαλικής ορμής και ανικανότητα.

Αυτή η μείωση σε φυσικές ορμόνες του σώματος βάζει τους άνδρες και τις γυναίκες σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη οστεοπόρωσης. Δισφωσφονική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση αυτής της παρενέργειας. Επιπλέον, λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, σε συνδυασμό με άσκηση με βάρη και αποφυγή καπνίσματος και αλκοόλ (που αυξάνουν τον κίνδυνο οστεοπόρωσης).⁽³³⁾

1.5.στ Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών χρησιμοποιείται για την αντικατάσταση των κυττάρων του μυελού των οστών που έχει καταστραφεί από την ακτινοβολία ή τη χημειοθεραπεία.⁽²⁸⁾ Σε μία τυπική μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων για την θεραπεία του καρκίνου, πολύ υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας χρησιμοποιούνται συχνά μαζί με ακτινοθεραπεία για να προσπαθήσουν να καταστρέψουν όλα τα καρκινικά κύτταρα. Αυτή η επεξεργασία σκοτώνει επίσης τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών. Σύντομα μετά την κατεργασία, τα βλαστικά κύτταρα δίνονται να αντικαταστήσουν εκείνα που καταστράφηκαν. Αυτά τα βλαστικά κύτταρα χορηγούνται σαν μια μετάγγιση αίματος. Με την πάροδο του χρόνου εγκαθίστανται στο μυελό των οστών και αρχίζουν να αναπτύσσονται και να κάνουν υγιή κύτταρα του αίματος. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται μεταμόσχευση.

Υπάρχουν 3 βασικοί τύποι μοσχευμάτων και ονομάζονται ανάλογα με το ποιος δίνει τα βλαστικά κύτταρα.

- 1) Αυτόλογα: τα κύτταρα προέρχονται από τον ίδιο τον ασθενή.
- 2) Αλλογενή: τα κύτταρα προέρχονται από έναν συμβατό συγγενή ή μη συγγενή δότη.

3) Συγγενή: τα κύτταρα προέρχονται από πανομοιότυπα δίδυμα ή τρίδυμα.⁽²⁾

1.5.ζ Άλλες θεραπείες για τον καρκίνο

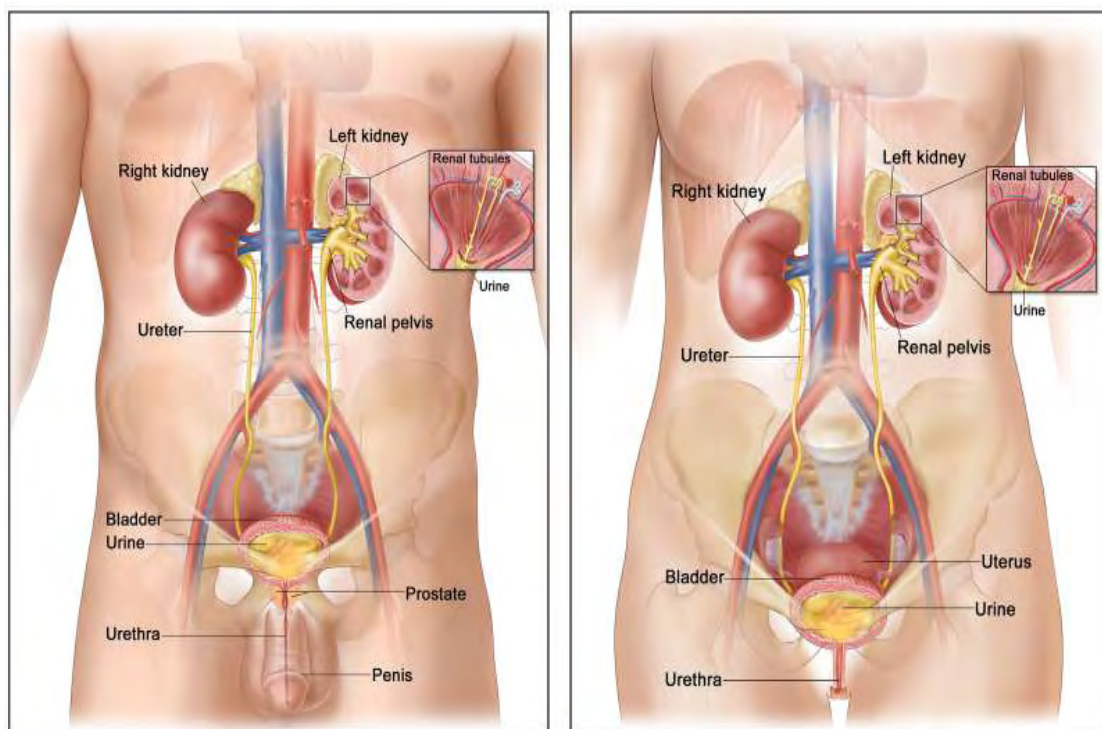
- Θεραπεία με υπερθερμία: Η υπερθερμία αποτελεί μια μέθοδο για τη θεραπεία του καρκίνου η χρήση της οποίας έχει αναφερθεί εδώ και χιλιάδες χρόνια. Κλινικά η υπερθερμία ορίζεται ως η ανύψωση της θερμοκρασίας τοπικά πέρα από το φυσιολογικό σε εύρος 42°C ως 45°C, ή συστηματικά σε όλο το σώμα σε εύρος 41.5°C – 41.8°C χωρίς να προκαλεί σοβαρά τοξικά φαινόμενα.⁽³¹⁾ Η θεραπεία μπορεί να είναι επίπονη και μπορεί να προκαλέσει φουσκάλες, αν γίνει κατευθείαν στο δέρμα, αν και οι φουσκάλες περνάνε συνήθως γρήγορα.⁽²⁷⁾
- Κρυοπηξία: Η κρυοπηξία είναι το αντίθετο από τη θεραπεία της υπερθερμίας. Χρησιμοποιεί υπερβολικό ψύχος, για να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα. Η κρυοπηξία είναι η εφαρμογή υγρού αζώτου σε έναν όγκο. Χρησιμοποιείται συνήθως για την αντιμετώπιση καρκίνου του δέρματος αρχικού σταδίου και προκαρκινικών παθήσεων του δέρματος αλλά και στον καρκίνο του αμφιβληστροειδή (ρετινοβλάστωμα). Οι ερευνητές μελετούν την κρυοπηξία ως πιθανή θεραπεία για κάποιους εσωτερικούς καρκίνους, όπως αυτούς που προσβάλλουν τον προστάτη και το ήπαρ. Γ' αυτούς τους καρκίνους το υγρό άζωτο φτάνει στον όγκο μέσω μιας συσκευής που ονομάζεται κρυόδιο.⁽²⁸⁾
- Θεραπεία μέσω των Αναστολέων αγγειογένεσης: Όλοι οι όγκοι απαιτούν την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων, για να παρέχουν οξυγόνο θρεπτικά συστατικά στα κύτταρά τους, έτσι ώστε να μπορέσουν να μεγαλώσουν. Ο σχηματισμός νέων αιμοφόρων αγγείων ονομάζεται αγγειογένεση. Οι επιστήμονες μελετούν τη χρήση φυσικών και συνθετικών αναστολέων της αγγειογένεσης με σκοπό τη συρρίκνωση των όγκων ή για να τους εμποδίσουν να μεγαλώσουν σταματώντας το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων.⁽³¹⁾

2. Καρκίνος Ουροδόχου Κύστης

2.1 Ανατομία και Λειτουργία Ουροδόχου Κύστης

Η κύστη είναι ένα κοίλο όργανο στο κάτω μέρος της κοιλιάς. Έχει σχήμα σαν ένα μικρό μπαλόνι και έχει ένα μυϊκό τοίχωμα που του επιτρέπει να γίνεται μεγαλύτερο ή μικρότερο για την αποθήκευση των ούρων που δημιουργούνται από τα νεφρά (εικόνα 2.1).⁽³⁵⁾

Υπάρχουν δύο νεφρά, μία σε κάθε πλευρά της σπονδυλικής στήλης, πάνω από τη μέση.⁽³⁵⁾ Οι νεφροί φιλτράρουν το αίμα και δημιουργούν τα ούρα. Τα ούρα μεταφέρονται προς την ουροδόχο κύστη από δύο σωλήνες που ονομάζονται ουρητήρες.⁽²⁵⁾



Εικόνα 2.1: Ανατομία του ανδρικού ουροποιητικού συστήματος (αριστερό πάνελ) και θηλυκού ουροποιητικού συστήματος (δεξί πάνελ) δείχνει τα νεφρά, τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη, και την ουρήθρα. Τα ούρα γίνονται στα νεφρικά σωληνάκια και συλλέγονται στη νεφρική πύελο του κάθε νεφρού. Τα ούρα ρέουν από τα νεφρά μέσω των ουρητήρων στην κύστη. Τα ούρα αποθηκεύονται στην κύστη μέχρι να τα αφήσει το σώμα μέσω της ουρήθρας.

Όταν αδειάζει η ουροδόχος κύστη, τα ούρα περνάνε κάτω από ένα σωλήνα που ονομάζεται ουρήθρα και έξω από το σώμα. Η ουρήθρα στους άνδρες περνά μέσα από τον αδένα του προστάτη και κάτω από το πέος. Στις γυναίκες, η ουρήθρα είναι πολύ μικρότερη και περνά από την ουροδόχο κύστη κάτω σε ένα άνοιγμα ακριβώς μπροστά από τον κόλπο.^(25, 36)

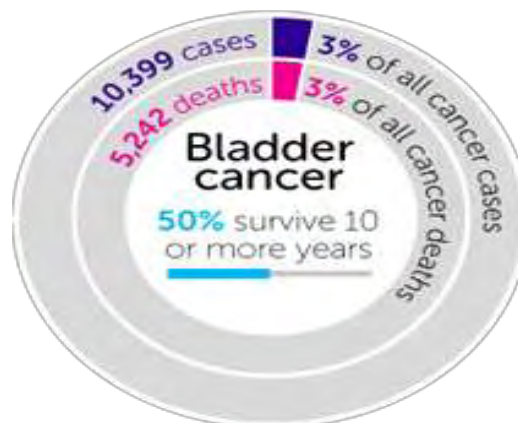
Η ουροδόχος κύστη αποτελείται από τρεις χιτώνες, στο εσωτερικό, το βλεννογόνο που έχει μεταβατικό επιθήλιο, ένα μυϊκό χιτώνα από λείες μυϊκές ίνες και τον εξωτερικό λεπτό ινώδη ορογόνο χιτώνα.^(2, 37)

Στο στόμιο εξόδου της ουρήθρας υπάρχει ένας σφιγκτήρας, ο οποίος είναι μηχανισμός από λείες μυϊκές ίνες, του οποίου η λειτουργία είναι ακούσια. Ένας δεύτερος σφιγκτήρας από τους μύες του περινέου, περιφερικά του πρώτου, λειτουργεί με τη θέλησή μας.⁽²⁾

Η ουροδόχος κύστη είναι σε θέση να καλύψει έως και ένα λίτρο ούρων όταν χρειάζεται. Κανονικά, καθώς η ουροδόχος κύστη πλησιάζει τα 500 cc (1/2 λίτρο), αισθανόμαστε την ανάγκη για ούρηση.⁽³⁶⁾ Αν προσπαθήσουμε να κρατήσουμε τα ούρα περισσότερο, το αίσθημα αυτό επιδεινώνεται και όταν ο όγκος των ούρων φθάσει τα 650-700 cc η κύστη συσπάται μόνη της, οι σφιγκτήρες χαλαρώνουν και προκαλείται αυτόματη ούρηση, ανεξάρτητη από τη θέλησή μας, για λόγους προστασίας της ακεραιότητας της ουροδόχου κύστης.⁽²⁾

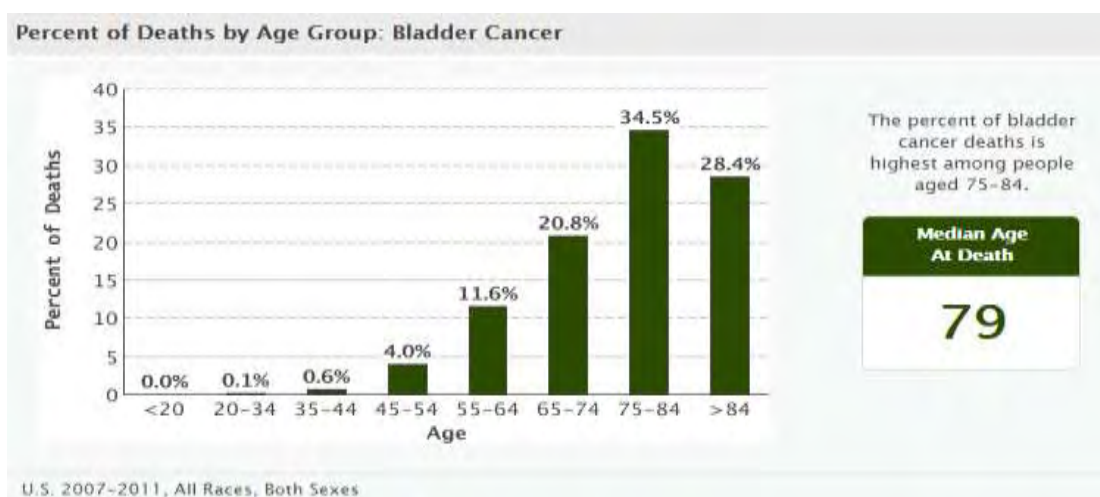
2.2 Επιδημιολογία και Στατιστικά Δεδομένα

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι η ένατη πιο κοινή μορφή καρκίνου στον κόσμο.⁽³⁸⁾ Αποτελεί τον τέταρτο σε συχνότητα καρκίνο στον άνδρα και όγδοο στη γυναίκα. Κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο διαγιγνώσκονται 250.000 νέες περιπτώσεις και πεθαίνουν από τη νόσο 120.000. Είναι πιο συχνός στους άνδρες και η σχέση ανδρών/ γυναικών είναι 3:1, αν και τα τελευταία χρόνια η σχέση αυτή τείνει να μειωθεί και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο αριθμός των γυναικών που καπνίζει αυξήθηκε κατακόρυφα. Είναι συχνός στις μεγάλες ηλικίες (60 και άνω χωρίς βέβαια να αποκλείονται οι μικρότερες ηλικίες) ενώ είναι σπάνιος στα παιδιά.⁽³⁷⁾



Εικόνα 2.2: Στατιστικά στοιχεία για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι η ένατη αιτία θανάτου από καρκίνο και στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ο αριθμός των θανάτων ήταν 4,4 ανά 100.000 άνδρες και γυναίκες ανά έτος, με βάση τους θανάτους κατά το διάστημα 2007-2011 (εικόνα 2.3).⁽³⁹⁾



Εικόνα 2.3: Ποσοστά θανάτου ανά ηλικία από καρκίνο ουροδόχου κύστης στις Η.Π.Α την περίοδο 2007-2011.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο 10.399 άτομα είχαν διαγνωστεί με καρκίνο της ουροδόχου κύστης το 2011 και το 2012 υπήρχαν 5.242 θάνατοι από καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Το 50% των ενήλικων ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης (54% των ανδρών και 40% των γυναικών) που διαγνώστηκαν κατά την περίοδο 2010-2011 στην Αγγλία και την Ουαλία προβλέπεται να επιβιώσουν δέκα ή και περισσότερα χρόνια (εικόνα 2.2).

Το 42% (44% στους άνδρες και 37% στις γυναίκες) των περιπτώσεων καρκίνου της ουροδόχου κύστης κάθε χρόνο στο Ηνωμένο Βασίλειο συνδέονται σημαντικά με τον τρόπο ζωής και άλλους παράγοντες κινδύνου.⁽²⁵⁾

Στις Ηνωμένες Πολιτείες τα ποσοστά νέων περιπτώσεων καρκίνου της ουροδόχου κύστης έχουν μειωθεί κατά μέσο όρο 0,6% ετησίως κατά τα τελευταία 10 χρόνια. Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν σταθερά ανεβασμένα το διάστημα 2002-2011. Οι πενταετής επιβίωση φαίνεται στην εικόνα που ακολουθεί (εικόνα 2.4).⁽³⁹⁾



Εικόνα 2.4: Νέες περιπτώσεις, θάνατοι και πενταετής επιβίωση ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστης στις Η.Π.Α την περίοδο 1975-2011.

Οι 20 χώρες με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης το 2012, δίνονται στους παρακάτω πίνακες.⁽³⁸⁾

Και για τα δύο φύλα

Θέση	Χώρα	Ηλικία-τυποποιημένο ποσοστό ανά 100.000 (Παγκόσμια)
1	Βέλγιο	17,5
2	Λίβανος	16,6
3	Μάλτα	15,8
4	Τουρκία	15,2
5	Δανία	14,4
6	Ουγγαρία	14,1
7	Ισπανία	13,9
8	Νορβηγία	13,5
9	Γερμανία	13,4
10	Αίγυπτος	13,1
11	Ισραήλ	12,6
12	Αρμενία	12,3
13	Ελβετία	12,2
14	Πορτογαλία	12,0
15	Ιταλία	11,8
16	Κύπρος	11,6
16	Η.Π.Α.	11,6
18	Καναδάς	11,5
18	Τσεχία	11,5
18	Ισλανδία	11,5
18	Σκόπια	11,5

- Το Βέλγιο είχε το υψηλότερο ποσοστό καρκίνου της ουροδόχου κύστης και ακολουθούν ο Λίβανος και η Μάλτα.
- Περίπου 59% των περιπτώσεων καρκίνου της ουροδόχου κύστης συνέβησαν στις πιο ανεπτυγμένες χώρες.
- Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστης ήταν στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη και η χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην Ασία, τη Λατινική Αμερική και την Καραϊβική.

Για τους άνδρες

Θέση	Χώρα	Ηλικία-τυποποιημένο ποσοστό ανά 100.000 (Παγκόσμια)
1	Βέλγιο	31,0
2	Λίβανος	29,1
3	Τουρκία	28,7
4	Αρμενία	27,3
5	Μάλτα	26,9
6	Ισπανία	26,0
7	Ουγγαρία	23,5
8	Δανία	22,9
9	Ισραήλ	22,7
9	Γερμανία	22,7
11	Πορτογαλία	22,4
12	Κύπρος	22,3
13	Αίγυπτος	21,8
14	Σκόπια	21,6
14	Νορβηγία	21,6
16	Ιταλία	21,2
17	Ελβετία	20,3
18	Πολωνία	20,2
19	Ιράκ	19,9
20	Η.Π.Α.	19,6

- Το Βέλγιο είχε το υψηλότερο ποσοστό καρκίνου της ουροδόχου κύστης το 2012 και ακολουθούν ο Λίβανος και η Τουρκία.
- Περίπου 59% των περιπτώσεων καρκίνου της ουροδόχου κύστης συνέβησαν στις πιο ανεπτυγμένες χώρες.
- Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστης ήταν στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη και η χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην Ασία, τη Λατινική Αμερική και την Καραϊβική.

Για τις γυναίκες

Θέση	Χώρα	Ηλικία-τυποποιημένο ποσοστό ανά 100.000 (Παγκόσμια)
1	Ουγγαρία	7,4
2	Δανία	7,0
3	Νορβηγία	6,4
4	Βέλγιο	6,2
4	Μάλτα	6,2
6	Λίβανος	6,1
7	Μάλι	6,0
7	Ισλανδία	6,0
9	Μαλάουι	5,9
10	Καναδάς	5,6
10	Τσεχία	5,6
10	Αίγυπτος	5,6
13	Ελβετία	5,5
13	Γερμανία	5,5
15	Κροατία	5,3
16	Ιράκ	5,2
17	Η.Π.Α.	5,1
17	Αυστρία	5,1
19	Αλβανία	5,0
19	Ιρλανδία	5,0

- Η Ουγγαρία είχε το υψηλότερο ποσοστό καρκίνου της ουροδόχου κύστης το 2012 και ακολουθούν η Δανία και το Βέλγιο.
- Περίπου 58% των περιπτώσεων καρκίνου της ουροδόχου κύστης συνέβησαν στις πιο ανεπτυγμένες χώρες.
- Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστης ήταν στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη και η χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην Ασία, τη Λατινική Αμερική και την Καραϊβική.

Στην Αφρική ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης παρουσιάζει μία ιδιαίτερη έξαρση, αν και η συνολική επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης διαφέρει από την Αμερική και την Ευρώπη και ο καρκίνος από μεταβατικό επιθήλιο κυμαίνεται στο 84% στους άνδρες και 79% στις γυναίκες, έναντι του 90% που εμφανίζεται σε Αμερική και Ευρώπη, παρουσιάζει μία έξαρση του καρκίνου από το πλακώδες επιθήλιο και ειδικότερα στην Ανατολική και Βόρεια Αφρική έρχεται δεύτερος σε συχνότητα μεταξύ όλων των καρκίνων σε ποσοστό 12,1%, μετά τον καρκίνο του μαστού με 13,8%. Η αιτία του φαινομένου αυτού είναι η επίπτωση που έχει η λοίμωξη από το *Schistosoma Haematobium*. Συγκεκριμένα ο καρκίνος από πλακώδες επιθήλιο είναι κυρίαρχος σε μερικές χώρες της Δυτικής Αφρικής, όπως ο Νίγηρας και το Μάλι, καθώς επίσης και σε χώρες της Ανατολικής και Νότιο-Ανατολικής Αφρικής, όπως η Ζανζιβάρη, το Μαλάουι και η Τανζανία, καθώς και στην Αίγυπτο. Ενώ στη Νότιο Αφρική υπάρχει διαφορά ανάμεσα στους Λευκούς (94% από μεταβατικό επιθήλιο και 2% από πλακώδες επιθήλιο) και στους Μαύρους (41% από μεταβατικό επιθήλιο και 36% από πλακώδες επιθήλιο).⁽⁴⁰⁾

Στον υπόλοιπο κόσμο η επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης φαίνεται στις αναπτυγμένες χώρες να είναι υψηλότερη κατά 6 φορές από τις αναπτυσσόμενες χώρες. Στις αναπτυγμένες χώρες φαίνεται να κυριαρχεί ο καρκίνος από μεταβατικό επιθήλιο σε ποσοστό 90% όλων των καρκίνων της ουροδόχου κύστης και στα δύο φύλα, ενώ στον υπόλοιπο κόσμο παρουσιάζεται σε ποσοστό 84% στους άνδρες και σε ποσοστό 79% στις γυναίκες. Το ποσοστό του καρκίνου από πλακώδες επιθήλιο σε ποσοστό 1,1% στους άνδρες και 2,8% στις γυναίκες, ενώ το αδενοκαρκίνωμα 1,5% και 1,9% αντίστοιχα.⁽⁴¹⁾ Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται στις χώρες της Βορείου Αμερικής, της Ευρωπαϊκής Ένωσης, της Αυστραλίας και της Αιγύπτου, ενώ η χαμηλότερη επίπτωση παρατηρείται σε Ασιατικές χώρες (Ιαπωνία, Κορέα, Κίνα) και σε χώρες της Κεντρικής Αφρικής.^(42, 43)

Ο οικονομικός αντίκτυπος του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι ένας σημαντικός παράγοντας, ο οποίος θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν μιας και οι δαπάνες υγείας αποτελούν ένα σημαντικό μέρος της οικονομικής πολιτικής κάθε κράτους.

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο πέμπτος πιο «ακριβός» καρκίνος όσον αφορά το ολικό ποσό εξόδων για την ιατρική περίθαλψη⁽⁴⁴⁾, ενώ παρουσιάζει το

υψηλότερο κόστος ανά ασθενή.⁽⁴⁵⁾ Ανάλογα με το κράτος, το ποσό που δαπανάτε από τη διάγνωση έως το θάνατο του ασθενούς το ποσό ποικίλει από 89.287-202.203\$, ενώ υπάρχει ανοδική τάση μιας και η επιβίωση αυξάνεται⁽⁴⁴⁾, καθώς το συνολικό ποσό των άμεσων εξόδων στις Η.Π.Α. το 2001 ανέρχονταν στα 3,1 δις δολάρια.

Οι δαπάνες στο Ηνωμένο Βασίλειο κατά το 2001-2002 για τη θεραπεία, τόσο του επιφανειακού, όσο και του διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης ανέρχονταν σε 55,39 εκατομμύρια λίρες (8.349 λίρες ανά ασθενή), από τα οποία το 60% αφορούσε τον επιφανειακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης.⁽⁴⁶⁾

2.3 Στάδια Καρκίνου Ουροδόχου Κύστης

Η σταδιοποίηση των καρκίνων της ουροδόχου κύστης είναι βασισμένος στο πόσο βαθιά ένας όγκος έχει διαπεράσει το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης.⁽⁴⁷⁾ Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για τη σταδιοποίηση των καρκίνων. Το πιο κοινό είναι το σύστημα TNM και χρησιμοποιείται για όλους τους καρκίνους. Το TNM αντιπροσωπεύει τα όγκος (tumor), όζος (node) και μετάσταση (metastasis). Έτσι, αυτό το σύστημα σταδιοποίησης λαμβάνει υπόψη το πόσο βαθιά ο όγκος έχει αυξηθεί μέσα στην κύστη (T), αν υπάρχει καρκίνος στους λεμφαδένες (N) και εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε οποιοδήποτε άλλο μέρος του σώματος (M). Αν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί ονομάζεται μετάσταση, ή μεταστατικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης.

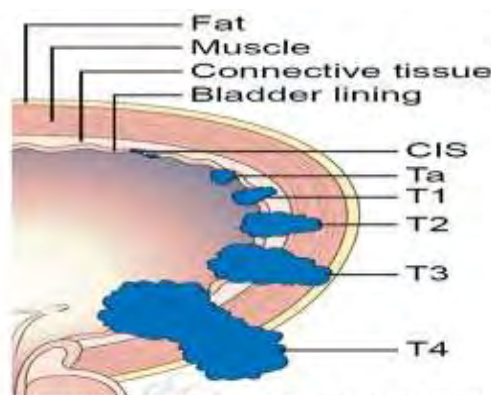
Ένας άλλος τρόπος για τη σταδιοποίηση των καρκίνων είναι ο αριθμός του σταδίου. Αυτό δεν χρησιμοποιείται πολύ για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Υπάρχουν συνήθως 4 κύρια στάδια. Το στάδιο 1 είναι το πιο πρώιμο του καρκίνου και το στάδιο 4 το πιο προχωρημένο. Ως καρκίνο της ουροδόχου κύστης, είναι πιο σύνηθες να αναφερόμαστε στο πρώιμο καρκίνο της ουροδόχου κύστης, στον επεμβατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης και τον προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Ως πρώιμος καρκίνος της ουροδόχου κύστης ονομάζεται, επίσης, ο μη διηθητικός καρκίνος του μυός της ουροδόχου κύστης ή επιφανειακός καρκίνος της ουροδόχου κύστης.⁽²⁵⁾

Οι καρκίνοι της ουροδόχου κύστης χωρίζονται σε διάφορους βαθμούς με βάση το πώς τα κύτταρα τους φαίνονται κάτω από ένα μικροσκόπιο.⁽²⁾

1) Καρκίνος της ουροδόχου κύστης μεταβατικών κυττάρων (TCC - Transitional Cell Carcinoma): Είναι επίσης γνωστό ως καρκίνωμα ουροθηλίου και είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Ο καρκίνος αυτός ξεκινά στα κύτταρα, που ονομάζονται μεταβατικά κύτταρα, στα τοιχώματα της ουροδόχου κύστης (ουροθήλιο).

Ο καρκίνος μεταβατικών κυττάρων μπορεί να συμπεριφέρεται με διαφορετικούς τρόπους. Μπορεί να είναι:

- a) Μη μυο-επεμβατικός (επιφανειακός ή πρώιμος) καρκίνος της ουροδόχου κύστης και
 - b) διηθητικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης.
- 2) Καρκίνωμα in situ (CIS - Carcinoma In Situ): Αυτό είναι ένα είδος μη διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης που εμφανίζεται ως μία επίπεδη, κόκκινη περιοχή στην ουροδόχο κύστη. Το καρκίνωμα in situ μπορεί να αναπτυχθεί γρήγορα και αν δεν αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά, υπάρχει μεγάλος κίνδυνος ο CIS να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης.
- 3) Θηλώδες καρκίνωμα: Αναπτύσσεται σε λεπτές, δαχτυλοειδείς προεκβολές από την εσωτερική επιφάνεια της κύστης προς το κοίλο κέντρο. Οι θηλώδες όγκοι συχνά αναπτύσσονται προς το κέντρο της κύστης χωρίς να αυξάνονται σε βαθύτερα στρώματα της ουροδόχου κύστης. Οι όγκοι αυτοί ονομάζονται μη επεμβατικοί θηλώδες καρκίνοι.
- 4) Σπανιότερες μορφές καρκίνου της ουροδόχου κύστης: Αυτές περιλαμβάνουν:
- a) Τον καρκίνο πλακωδών κυττάρων. Ο καρκίνος πλακωδών κυττάρων ξεκινάει από ένα άλλο τύπο κυττάρων στην επένδυση της κύστης.
 - b) Το αδενοκαρκίνωμα, που ξεκινά από αδενικά κύτταρα. Και οι δύο από αυτούς τους τύπους καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι συνήθως επεμβατικοί.
 - c) Μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Λιγότερο από το 1% των καρκίνων της ουροδόχου κύστης είναι καρκινώματα μικρών κυττάρων, τα οποία αρχίζουν από κύτταρα που μοιάζουν με νευρικά και ονομάζονται νευροενδοκρινικοί κύτταρα. Αυτοί οι καρκίνοι συχνά αναπτύσσονται γρήγορα.
 - d) Σάρκωμα που ξεκινάει στα κύτταρα των μυών της ουροδόχου κύστης, αλλά είναι σπάνιο.^(2, 25, 31, 47)



Εικόνα 2.5: Τα T στάδια του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Το T στάδιο του καρκίνου της ουροδόχου κύστης βρίσκεται κοιτάζοντας το βαθμό των καρκινικών κυττάρων μετά από μια βιοψία, από την εξέταση της κύστης υπό αναισθησία, και από μια αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία (εικόνα 2.5).

- CIS (ονομάζεται επίσης Tis): πολύ

πρώιμος, υψηλού βαθμού, τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται μόνο στο εσωτερικό στρώμα της ουροδόχου κύστης.

- Ta: ο καρκίνος είναι ακριβώς στο εσωτερικό στρώμα της επένδυσης της ουροδόχου κύστης.
- T1: ο καρκίνος έχει αρχίσει να αυξάνεται μέσα στο συνδετικό ιστό κάτω από την επένδυση της ουροδόχου κύστης.
- T2: ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί μέσω του συνδετικού ιστού στο μυ της ουροδόχου κύστης.
- T2a: ο καρκίνος έχει εξελιχθεί επιφανειακά του μυ της ουροδόχου κύστης.
- T2b: ο καρκίνος έχει εξελιχθεί βαθύτερα στο μυ της ουροδόχου κύστης.
- T3: ο καρκίνος έχει αναπτυχθεί μέσω του μυός στο στρώμα λίπους.
- T3a: ο καρκίνος στο στρώμα λίπους είναι ορατός μόνο στο μικροσκόπιο (μικροσκοπική εισβολή).
- T3b: ο καρκίνος στο στρώμα λίπους είναι ορατός με εξέταση, ή αισθητός από το γιατρό κατά τη διάρκεια μιας εξέτασης με αναισθητικό (μακροσκοπική εισβολή).
- T4: ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί πέραν της ουροδόχου κύστης.
- T4a: ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στον προστάτη, τη μήτρα ή τον κόλπο.
- T4b: ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στο τοίχωμα της πυέλου ή της κοιλιάς.^(25, 47)

Τα N στάδια του καρκίνου ουροδόχου κύστης είναι τέσσερα. Το στάδιο μπορεί να βρεθεί και να μετρηθεί με αξονική ή μαγνητική τομογραφία, ή μπορεί να βρεθεί με χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης ουροδόχου κύστης.

- N0: κανένας καρκίνος σε οποιοδήποτε λεμφαδένα.
- N1: υπάρχει καρκίνος σε ένα λεμφαδένα στην πύελο (το κάτω μέρος της κοιλιάς, μεταξύ των οστών του ισχίου).
- N2: υπάρχει καρκίνος σε περισσότερους από ένα λεμφαδένες της πυέλου.
- N3: υπάρχει καρκίνος σε έναν ή περισσότερους λεμφαδένες ακριβώς έξω από τη λεκάνη.

Είναι επίσης δυνατό για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης να εξαπλωθεί σε λεμφαδένες της κοιλιάς (πάνω από την πυελική περιοχή) ή σε λεμφαδένες στο λαιμό.

Στα M στάδια του καρκίνου της ουροδόχου κύστης υπάρχουν 2 στάδια για την εξάπλωση του καρκίνου ή την μετάσταση. Είτε ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε ένα

άλλο όργανο του σώματος (M1) είτε δεν έχει (M0). Εάν ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης έχει εξαπλωθεί σε ένα άλλο μέρος του σώματος, είναι πιο πιθανό να πάει σε μακρινούς λεμφαδένες, στα οστά, στους πνεύμονες ή στο ήπαρ.⁽²⁵⁾

2.4 Παθογένεση

Το αρχικό στάδιο για την ανάπτυξη καρκίνου στην ουροδόχο κύστη είναι μία ενδοεπιθηλιακή μετατροπή. Αυτή η μετατροπή μπορεί να προέρχεται είτε από γενοτοξική επίδραση διαφόρων καρκινογόνων ουσιών, είτε από αυτόματες γενετικές αλλαγές που οδηγούν σε γενετική αστάθεια των κυττάρων. Ο πολλαπλασιασμός των γενετικά μεταλλαγμένων κυττάρων μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία κλινικά ανιχνεύσιμων όγκων από μεταβατικό επιθήλιο. Αρχικά τα μεταλλαγμένα κύτταρα παραμένουν στο ουροθήλιο. Η εντόπιση και παραμονή εξαρτάται από τις βιοχημικές «ικανότητες» που έχουν τα κύτταρα αυτά. Η οντότητα αυτή ονομάζεται καρκίνωμα in situ (CIS).

Η πιο κοινή μορφή καρκίνου της ουροδόχου κύστης σχηματίζεται με τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, με αποτέλεσμα, τη δημιουργία, έτσι, πολλαπλών στρωμάτων καρκινικών κυττάρων. Παράλληλα έχουμε την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων και έτσι έχουμε την πιο κοινή μορφή, τη θηλώδη, στην οποία τα στρώματα των καρκινικών κυττάρων περικλείουν ένα κεντρικό ινοαγγειώδες πυρήνα. Οι θηλωματώδεις αυτοί όγκοι συνήθως είναι καλής ή μέτριας διαφοροποίησης (grade). Τα κύτταρα αυτών των όγκων παραμένουν εντοπισμένα στα επιπολής επιθηλιακά στρώματα της ουροδόχου κύστης και έχουν μικρή τάση να εξελιχθούν σε πιο επιθετικές μορφές (<5%). Αυτοί οι όγκοι αποτελούν το 70% των επιφανειακών καρκίνων της ουροδόχου κύστης.^(48, 49)

Μία λιγότερο συχνή μορφή CIS προκαλείται από το συνεχιζόμενο πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων δημιουργώντας μία πεπαχυμένη επιθηλιακή στοιβάδα που εκτείνεται παράλληλα του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης. Αυτή η μορφή του επιπέδου CIS γενικά αποτελείται από υψηλού βαθμού κακοήθειας νεοπλασματικά κύτταρα από αυτά που ανευρίσκονται σε θηλωματώδεις επιφανειακές μορφές καρκίνου. Επιπρόσθετα, επειδή οι συνεκτικές και συμφυτικές σχέσεις των νεοπλασματικών κυττάρων είναι εξ αρχής ελαττωματικές, η ακεραιότητα των κυτταρικών δομών που δημιουργήθηκαν διαταράσσεται και έτσι τα υψηλής κακοήθειας αυτά καρκινικά κύτταρα μπορεί να διασπάσουν τον υμένα. Υψηλού βαθμού κακοήθειας θηλωματώδεις όγκοι ή υψηλού βαθμού διηθητικοί όγκοι

συνυπάρχουν πολλές φορές με αυτή τη μορφή CIS. Οι περισσότεροι θηλωματώδεις όγκοι αυτής της κατηγορίας έχουν διασπάσει συνήθως τη βασική μεμβράνη και διηθούν τον υμένα. Ακόμη, το 20-30% αυτής της μορφής του επίπεδου CIS βρίσκεται να έχουν διαπεράσει τη βασική μεμβράνη και τον υμένα.⁽⁵⁰⁾ Το εύρημα αυτό προδικάζει άσχημη πρόγνωση με υπολογιζόμενα ποσοστά εξέλιξης της νόσου σε 30-50%.⁽⁵¹⁾

Υπάρχουν δύο ξεχωριστές μορφές των αποκαλούμενων επιφανειακών θηλωματώδων ουροθηλιακών καρκίνων. Η πρώτη μορφή αποτελείται από θηλωματώδεις χαμηλού βαθμού κακοήθειας όγκους (σταδίου Ta), που σχετίζονται με υψηλό ρυθμό υποτροπής (50-75%) αλλά μικρή πιθανότητα εξέλιξης της νόσου (<5%). Η δεύτερη μορφή αποτελείται από όγκους θηλωματώδεις υψηλού βαθμού κακοήθειας, οι οποίοι έχουν διηθήσει τον υμένα (στάδιο T1) οι οποίοι πολύ συχνά συνδυάζονται με επίπεδο υψηλού βαθμού κακοήθειας CIS, που μπορεί να καταλαμβάνει μεγάλη επιφάνεια του ουροθηλίου. Η μορφή αυτή των όγκων σχετίζεται με πιο αυξημένα ποσοστά εξέλιξης σε επιθετικότερες και διηθητικές μορφές που φτάνουν το 30-50%. Αν και οι δύο μορφές θεωρούνται και είναι επιφανειακές-επιθηλιακές αποτελούν τελείως διαφορετικές, όσο αφορά, τη βιολογική τους συμπεριφορά, παθήσεις.

Οι όγκοι που περιορίζονται στο βλεννογόνο της ουροδόχου κύστεως (Ta) δεν έχουν την ίδια βιολογική συμπεριφορά με τους όγκους που διηθούν τον υμένα και ο χαρακτηρισμός και των δύο τύπων σαν επιφανειακοί είναι παραπλανητικός και ανακριβής. Οι T1 βλάβες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εξελιχθούν σε διηθητικούς και συνήθως υψηλότερου βαθμού κακοήθειας. Η βλεννογόνος μυϊκή στοιβάδα είναι ένα στρώμα λείων μυϊκών ινών μέσα στον υμένα. Η στοιβάδα αυτή μπορεί να αποτελεί ένα σημαντικό όριο όταν εκτιμάται το βάθος της διήθησης ενός όγκου. Έτσι οι T1 όγκοι θα μπορούσαν να χωριστούν σε T1a και T1b ανάλογα με το αν διηθούν (T1b) ή όχι (T1a) την βλεννογόνο μυϊκή στοιβάδα. Σχετικά πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το 53% των T1b όγκων εξελίσσονται συγκρινόμενοι με το 5,3% των T1a.⁽⁵²⁾

2.5 Αίτια - Παράγοντες Κινδύνου

Η ακριβής αιτιολογία ανάπτυξης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι άγνωστη.⁽⁵³⁾ Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα πράγματα που μπορούν να επηρεάσουν τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Αυτοί ονομάζονται παράγοντες κινδύνου. Έχοντας, όμως, έναν παράγοντα κινδύνου δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ένα άτομο θα εμφανίσει καρκίνο της ουροδόχου κύστης, όπως επίσης, άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου μπορεί επίσης να αναπτύξουν καρκίνο.^(31, 35) Οι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνουν:

2.5.α Κάπνισμα

Αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστης. Οι καπνιστές διατρέχουν 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο ουροδόχου κύστης σε σχέση με τους μη καπνιστές.⁽⁵³⁾ Το κάπνισμα προκαλεί περίπου το ήμισυ των καρκίνων της ουροδόχου κύστης στους άνδρες και στις γυναίκες.⁽²⁾ Μερικές από τις χημικές ουσίες που υπάρχουν στον καπνό του τσιγάρου μπαίνουν στην κυκλοφορία του αίματος. Στη συνέχεια φιλτράρονται από το αίμα, από τα νεφρά και καταλήγουν στα ούρα. Όταν τα ούρα αποθηκεύονται στην κύστη, αυτές οι χημικές ουσίες έρχονται σε επαφή με το εσωτερικό στρώμα της κύστης.

Κάποιες έρευνες δείχνουν ότι η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα στην παιδική ηλικία μπορεί, επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης.^(25, 31)

2.5.β Έκθεση σε χημικές ουσίες στον χώρο εργασίας

Μια ομάδα χημικών ουσιών που ονομάζονται αρυλαμίνες, αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Αυτές οι χημικές ουσίες έχουν απαγορευτεί, αλλά η ανάπτυξη καρκίνου ουροδόχου κύστης μπορεί να διαρκέσει έως και 25 χρόνια.

Μια άλλη ομάδα χημικών ουσιών που αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο ουροδόχου κύστης είναι οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες.

Εργαζόμενοι σε χώρους επεξεργασίας δέρματος, με βιομηχανικά ελαστικά, βαφές και οδηγοί φορτηγών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο.^(25, 31, 53)

2.5.γ Φυλή και εθνικότητα

Οι Λευκοί έχουν περίπου διπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε αντίθεση με τους Αφροαμερικανούς. Οι Ισπανόφωνοι, οι Αμερικανοί Ασίας και οι Ινδιάνοι Αμερικής έχουν ελαφρώς χαμηλότερα ποσοστά καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Οι λόγοι για τις διαφορές αυτές δεν είναι καλά κατανοητοί.⁽⁵⁴⁾

3. Ογκοκατασταλτικό γονίδιο TP53

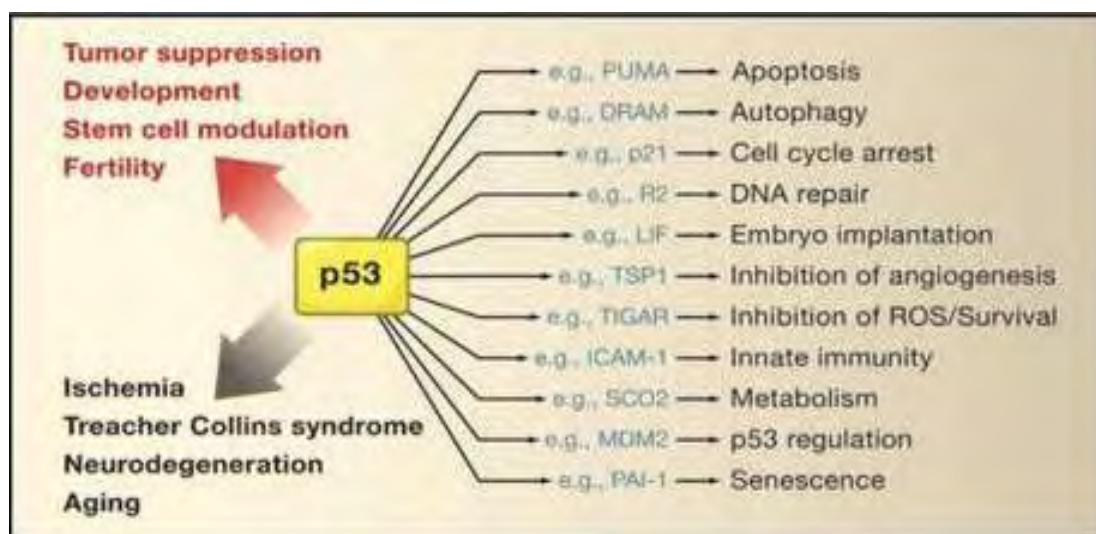
3.1 Γενικά

Η ογκοπρωτεΐνη p53 (tumor protein p53), επίσης γνωστή ως p53, φωσφοπρωτεΐνη p53, καταστολέας όγκου p53 (tumor suppressor p53), είναι οποιαδήποτε ισομορφή μιας πρωτεΐνης που κωδικοποιείται από ομόλογα γονίδια σε διάφορους οργανισμούς, όπως το *TP53* στους ανθρώπους και το *Trp53* στα ποντίκια. Αυτή η ομόλογη πρωτεΐνη είναι ζωτικής σημασίας σε πολυκύτταρους οργανισμούς, καθώς εμποδίζει τον σχηματισμό του καρκίνου λειτουργώντας ως καταστολέας όγκου.⁽⁵⁵⁾ Ως εκ τούτου, το p53 έχει περιγραφεί ως «φύλακας του γονιδιώματος» λόγω του ρόλου του στη διατήρηση της ευστάθειας, αποτρέποντας την μετάλλαξη του γονιδιώματος.⁽⁵⁶⁾ Το p53 έχει ταξινομηθεί ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο.⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾ Το 1979, έξι ομάδες ερευνητών, κάθε μία από τις οποίες εργάζονταν ανεξάρτητα, ανέφεραν την ανακάλυψη μίας πρωτεΐνης 53kDa (kilodalton) που ήταν παρούσα σε κύτταρα ανθρώπου και ποντικού.⁽⁶²⁾ Σε πέντε από αυτές τις μελέτες, η πρωτεΐνη ανακαλύφθηκε διότι συνδέεται με το μεγάλο T-αντιγόνο σε μολυσμένα κύτταρα SV40 και συνεπώς συν-ανοσοκατακρημνίστηκαν με αντισώματα που δημιουργούνται εναντίον της ιικής πρωτεΐνης. Η ίδια πρωτεΐνη ανακαλύφθηκε, εντελώς τυχαία, όταν ένας αντιορός, που δημιουργήθηκε ενάντια σε ενός χημικά επαγόμενου σαρκώματος ποντικού, βρέθηκε να αντιδρά με μία πρωτεΐνη 53kDa που ήταν παρούσα σε μετασχηματισμένα, αλλά όχι κανονικά κύτταρα ποντικού.⁽⁶³⁾ Ο σχηματισμός συμπλέγματος με το μεγάλο T-αντιγόνο του SV40 (Simian vacuolating virus 40 ή Simian virus 40) σταθεροποιεί την p53 αυξάνοντας το χρόνο ημιζωής της από 6-20 λεπτά σε αρκετές ώρες.⁽⁶⁴⁾ Αυτή η σταθεροποίηση είναι χαρακτηριστική της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης p53 στα κύτταρα των όγκων.⁽⁶⁵⁾

Η ονομασία p53 περιγράφει την φαινομενική μοριακή μάζα. Σύμφωνα με ανάλυση SDS-PAGE (Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide gel electrophoresis) είναι μία πρωτεΐνη 53kDa. Ωστόσο, η πραγματική μάζα της πρωτεΐνης p53 πλήρους μήκους (p53α) με βάση το άθροισμα των μαζών των υπολειμμάτων αμινοξέος είναι μόνο 43,7kDa. Η διαφορά αυτή οφείλεται στον υψηλό αριθμό υπολειμμάτων προλίνης στην πρωτεΐνη, η οποία έχει βραδεία μετανάστευση σε SDS-PAGE, καθιστώντας το

έτσι να φαίνεται βαρύτερο από ότι είναι στην πραγματικότητα.⁽⁶⁶⁾ Εκτός από την πλήρους μήκους πρωτεΐνη, το ανθρώπινο γονίδιο *p53* κωδικοποιεί τουλάχιστον 15 ισομορφές πρωτεΐνης, που κυμαίνονται σε μέγεθος 3,5 έως 43,7 kDa. Όλες αυτές οι πρωτεΐνες *p53* ονομάζονται ισόμορφα *p53*. Η Διεθνής Κοινοπραξία Γονιδιώματος του Καρκίνου απέδειξε ότι το γονίδιο *p53* είναι το πιο συχνά μεταλλαγμένο γονίδιο (>50%) στον ανθρώπινο καρκίνο και διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην πρόληψη τον σχηματισμό του.⁽⁵⁵⁾ Το γονίδιο *p53* κωδικοποιεί πρωτεΐνες που προσδένονται σε DNA και ρυθμίζουν την έκφραση του γονιδίου για την πρόληψη μεταλλάξεων του γονιδιώματος.⁽⁶⁷⁾

Πέρα από τον σημαντικό ρόλο του *p53* ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο, πρόσφατα στοιχεία προσδίδουν στην πρωτεΐνη *p53* και άλλους ρόλους σε βιολογικά μονοπάτια, όπως ρύθμιση του μεταβολισμού, κυτταρικής διαφοροποίησης και ανάπτυξης (εικόνα 3.1).⁽⁶⁸⁾



Εικόνα 3.1: Εμπλοκή της πρωτεΐνης *p53* σε διάφορα μονοπάτια, εκτός από το ρόλο της ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο, όπως ρύθμιση κυτταρικών διαδικασιών (δεξιά) και αναπτυξιακών διαδικασιών (αριστερά). Το κόκκινο τόξο αντιπροσωπεύει διαδικασίες με θετικά αποτελέσματα, ενώ το γκρι με ανεπιθύμητα αποτελέσματα. Με μπλε χρώμα φαίνονται μερικά αντιπροσωπευτικά παραδείγματα γονίδια-στόχων.

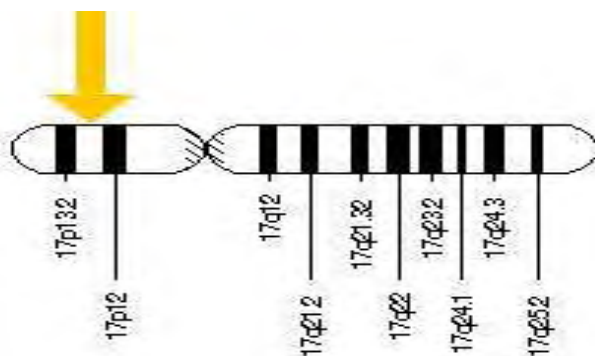
Αρχικά, υπήρχε η άποψη ότι το φυσιολογικό *p53* είναι επικρατές γονίδιο όπως το *ras* και το *myc*. Η άποψη αυτή έπαψε να ισχύει όταν cDNA κλώνοι του γονιδίου *p53* από φυσιολογικό ιστό δεν οδήγησαν σε καρκινική εξαλλαγή τα φυσιολογικά κύτταρα, ενώ cDNA κλώνοι που απομονώθηκαν από κυτταρικές σειρές προερχόμενες από

όγκους, οδήγησαν σε καρκινική εξαλλαγή τα φυσιολογικά κύτταρα, όταν χρησιμοποιήθηκαν μαζί με το γονίδιο *ras*. Επίσης, πολλοί όγκοι εκφράζουν το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο του γονιδίου *p53*, χωρίς να έχουν χάσει το φυσιολογικό αλληλόμορφο.⁽⁶⁹⁾

Η ύπαρξη ορισμένων όγκων στον άνθρωπο, στους οποίους αμφότερα τα αλληλόμορφα του *p53* έχουν απαλειφθεί ή που υπάρχει μια πλήρης απουσία της έκφρασης τους, υποδηλώνει ότι σε ορισμένες περιπτώσεις το *p53* πραγματικά συμπεριφέρεται σαν ένα υπολειπόμενο ογκογονίδιο. Η συμπεριφορά διαφορετικών τύπων μεταλλάξεων δύναται να επηρεασθεί από την παρουσία ενός φυσιολογικού γονιδίου *p53*.⁽⁷⁰⁾

3.2 Δομή και Οργάνωση του Γονιδίου *P53*

Στον άνθρωπο, το γονίδιο *p53* βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17 (17p13.1)(εικόνα 3.2).⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾ Το γονίδιο έχει μήκος περίπου 20kb και αποτελείται από 11 εξόνια⁽⁷¹⁾, από τα οποία το πρώτο είναι μη-μεταφραζόμενο. Το πρώτο και δεύτερο εξόνιο χωρίζονται από ένα ιντρόνιο μήκους 10kb.⁽⁷²⁾ Έχει βρεθεί ότι περιορίζονται μόνο στα σπονδυλωτά, αφού όλες οι προσπάθειες να βρεθεί στη *Drosophila*, στους ζυμομύκητες και στον αχινό, έχουν αποτύχει.^(57, 73-76) Τα εξόνια 2, 5, 6, 7 και 8 κωδικοποιούν 5 ομάδες αμινοξικών αλληλουχιών που είναι ιδιαίτερα συντηρημένες εξελικτικά, αλλά οι αλληλουχίες που βρίσκονται σε ασπόνδυλα δείχνουν μόνο μακρινή ομοιότητα με το *p53* των θηλαστικών.⁽⁷⁷⁾



Εικόνα 3.2: Θέση γονιδίου *p53* στο χρωμόσωμα 17.

Ένα βασικό χαρακτηριστικό όλων των γονιδίων *p53* είναι η παρουσία ενός μεγάλου ιντρονίου στο 5' άκρο του γονιδίου. Η βιολογική σημασία του δεν είναι γνωστή. Μπορεί όμως να εμπλέκεται σε μία πορεία που σχετίζεται με τη μεταγραφή ή τη σταθερότητα του mRNA του γονιδίου *p53*.⁽⁷⁸⁾

Ένα δεύτερο χαρακτηριστικό του γονιδίου *p53* είναι ότι το πρώτο εξόνιο, όπως προαναφέρθηκε, περιλαμβάνει αποκλειστικά 5' μη μεταφραζόμενες αλληλουχίες. Μια μεγάλη συντηρητική περιοχή του πρώτου εξονίου που φέρει δυαδική συμμετρία είναι παρούσα στο πρώτο εξόνιο του γονιδίου *p53* του ποντικού, του αρουραίου και του ανθρώπου. Τα δύο κύρια σημεία έναρξης της μεταγραφής πιθανώς βρίσκονται το ένα στο 3' και το άλλο στο 5' άκρο της περιοχής του πρώτου εξονίου που φέρει δυαδική συμμετρία.⁽⁷⁸⁾

Η έκφραση του ανθρώπινου γονιδίου *p53* ελέγχεται από δύο υποκινητές, τους P1 και P2. Ο P1 εντοπίζεται 100-250bp πριν από το πρώτο εξόνιο, που δεν μεταφράζεται και δεν φέρει καμία από τις αλληλουχίες που βρίσκονται στους περισσότερους από τους υποκινητές των ευκαρυωτικών οργανισμών, όπως TATA box, CAAT box και αλληλουχίες πλούσιες σε G/C. Ο υποκινητής P2, βρίσκεται στο πρώτο ιντρόνιο. Έχει δειχθεί ότι μία διαφορετική ρύθμιση των δύο υποκινητών φαίνεται ότι είναι σημαντική για την έκφραση του mRNA του *p53* κατά τη διάρκεια της τελικής διαφοροποίησης.⁽⁷⁸⁾

Σε μία προσπάθεια να αναγνωριστούν λειτουργικά σημαντικά στοιχεία του γονιδίου *p53* που παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταγραφική του ρύθμιση, βρέθηκε ότι ο υποκινητής περιέχει μία θέση πρόσδεσης του πυρηνικού παράγοντα 1 (NF1 – Neurofibromin 1) και μία δεύτερη θέση πρόσδεσης ενός παράγοντα που επάγεται από τον ορό ο οποίος σχετίζεται με τον μεταγραφικό παράγοντα AP-1 (Activator Protein-1).⁽⁷⁹⁾ Παρόλα αυτά, για την έκφραση των φυσιολογικών επιπέδων του mRNA του *p53* δεν απαιτείται μόνο η ακριβής ισορροπία μεταξύ των δύο υποκινητών του γονιδίου. Τα ιντρόνια του γονιδίου *p53* είναι απολύτως απαραίτητα για τα φυσιολογικά επίπεδα της έκφρασης του γονιδίου *p53*. Η παρουσία του τέταρτου ιντρονίου έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει την αποδοτικότητα της έκφρασης του γονιδίου *p53* συγκριτικά με ένα χωρίς ιντρόνια cDNA *p53* γονίδιο. Όπως έχει αποδειχθεί σε διαγονιδιακά ποντίκια, αυτή η δραστηριότητα ενισχυτή του τέταρτου ιντρονίου φαίνεται ότι έχει ειδικευση ανάλογα με τον ιστό.⁽⁸⁰⁾ Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι μόνο αυτά τα γονίδια *p53* που έχουν το τέταρτο ιντρόνιο στη σωστή του θέση οδηγούν σε αυξημένη έκφραση του γονιδίου, δείχνοντας ότι το αποτέλεσμα του τέταρτου ιντρονίου εξαρτάται από την θέση του. Πρόσφατα βρέθηκε ότι σε ένα τμήμα του τέταρτου ιντρονίου δεσμεύονται με μεγάλη εξειδίκευση πρωτεΐνες και αυτή η δέσμευση φαίνεται ότι έχει λειτουργική σημασία.⁽⁸¹⁾

Ανάλυση με Northern blot έδειξε ότι το mRNA του γονιδίου *p53* διαφορετικών ειδών είναι περίπου 2-3 kb. Η 3' μη μεταφραζόμενη ακολουθία αυτών των mRNA κυμαίνεται από 800bp για το *p53* του ποντικού μέχρι 1800bp για τον *X.laevis*. Η ακολουθία ATTTA, πλούσια σε A/Ta που βρίσκεται στην 3' μη κωδικοποιούσα περιοχή πολλών γονιδίων και παίζει σημαντικό ρόλο στην σταθερότητα των mRNA, έχει βρεθεί στο mRNA του *p53* του αρουραίου, του ποντικού και του *X.laevis*, αλλά

στην περίπτωση των mRNA των γονιδίων *p53* δεν έχει βρεθεί ότι παίζει ρόλο στην σταθερότητα αυτών των mRNA. Επιπρόσθετα, πρέπει να αναφερθεί ότι το mRNA του γονιδίου *p53* του ανθρώπου φέρει στο 3' άκρο του μία αλληλουχία Alu. Έχει αποδειχθεί ότι τα επίπεδα του mRNA του γονιδίου *p53* είναι αυξημένα σε μερικούς όγκους, σε μη διαφοροποιημένα αρχέγονα κύτταρα και σε ερυθρολευχαιμικά κύτταρα, κατά τη διάρκεια της δημιουργίας των οργάνων του ποντικού, καθώς και στην ανάπτυξη του εμβρύου της όρνιθας. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν μία συσχέτιση ανάμεσα των υψηλών επιπέδων της έκφρασης του γονιδίου *p53* και του μη διαφοροποιημένου σταδίου του κυττάρου.⁽⁸²⁾

Η έκφραση του γονιδίου *p53* φαίνεται ότι ρυθμίζεται στο μεταγραφικό ή μετά-μεταφραστικό επίπεδο. Σε μη μετασχηματισμένα κύτταρα που έχει ανασταλεί η ανάπτυξη τους, τα επίπεδα mRNA του γονιδίου *p53* είναι πολύ χαμηλά, ενώ διέγερση τέτοιων κυττάρων με ορό, οδηγεί σε σημαντική αύξηση του mRNA του *p53*.⁽⁸³⁾ Σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται συνεχώς τα επίπεδα mRNA του *p53* δεν διαφέρουν σημαντικά κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου⁽⁸⁴⁾, ενώ σε έναν αριθμό κυττάρων που διαφοροποιούνται τα επίπεδα του mRNA του *p53* μειώνονται.⁽⁶⁵⁾ Αυτή η μείωση των επιπέδων του mRNA του *p53* μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να οφείλεται σε μετά-μεταφραστική ρύθμιση.⁽⁸⁵⁾ Αλληλουχίες DNA που βρίσκονται πριν τη 5' επικαλυπτόμενη περιοχή του mRNA έχουν δραστηριότητα υποκινητή σε δοκιμή CAT. Η δραστηριότητα αυτή εξαφανίζεται όταν ενσωματωθούν πριν από το γονίδιο CAT αλληλουχίες που βρίσκονται πολύ πριν από αυτόν τον υποκινητή του γονιδίου *p53*. Το γεγονός αυτό δείχνει έναν πολύ πιο περίπλοκο έλεγχο της έκφρασης του γονιδίου *p53*.⁽⁸⁶⁾

3.3 Πρωτεΐνη p53

Το γονίδιο *p53* κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη μοριακού βάρους 53kDa. Έχει βρεθεί ότι οι πρωτεΐνες *p53* του ποντικού, του ανθρώπου, της όρνιθας, του αρουραίου, του *Xenopus* και των ιχθύων έχουν μεταξύ τους υψηλή ομολογία, για παράδειγμα η πρωτεΐνη *p53* του ποντικού και του ανθρώπου είναι κατά 80% ομόλογες ενώ του *Xenopus* και του ποντικού 57% ομόλογες. Πέντε περιοχές αυτών είναι εξελικτικά συντηρημένες με ομολογία 91-100%.⁽⁸⁷⁾

Η δομή της πρωτεΐνης *p53* περιλαμβάνει (εικόνα 3.3):

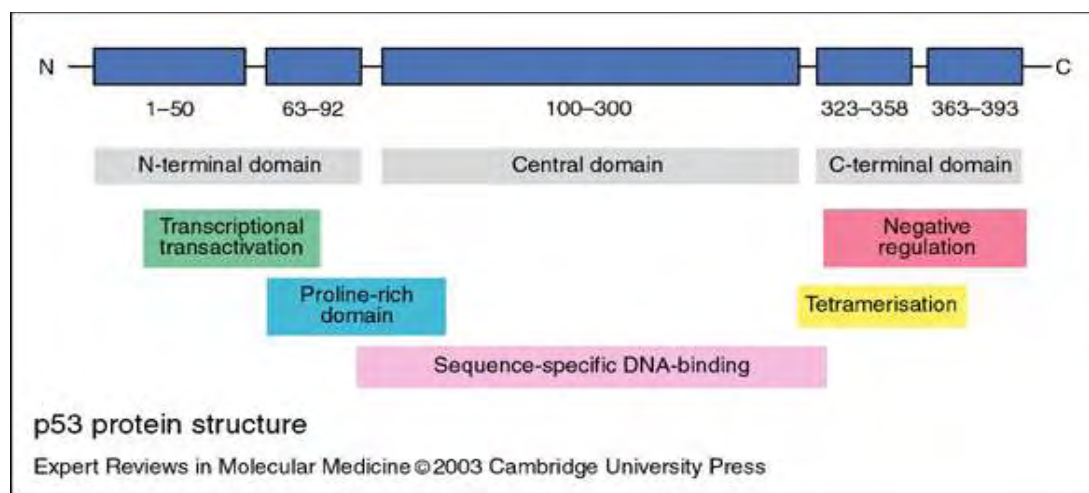
1. Μία όξινη περιοχή ενεργοποίησης της μεταγραφής στο N-τελικό άκρο (TAD - transactivation domain), επίσης γνωστή και ως περιοχή ενεργοποίησης 1 (AD1), η οποία ενεργοποιεί παράγοντες μεταγραφής (αα 1-42). Το N-τελικό άκρο περιέχει δύο συμπληρωματικές περιοχές ενεργοποίησης της μεταγραφής, με την κύρια στα αα 1-42 και την μικρότερη στα αα 55-75, ειδικά εμπλεκόμενη στη ρύθμιση πολλών προ-αποπτωτικών γονιδίων.⁽⁸⁸⁾
2. Την περιοχή ενεργοποίησης 2 (AD2), που είναι σημαντικό για την αποπτωτική δραστηριότητα (αα 43-63).
3. Μία περιοχή πλούσια σε προλίνη, η οποία είναι σημαντική για την αποπτωτική δράση της *p53* πρωτεΐνης από την πυρηνική εξαγωγή μέσω του MAPK (αα 64-92).
4. Στο κεντρικό μέρος της πρωτεΐνης, όπου υπάρχουν αρκετά συντηρημένες αλληλουχίες, βρίσκεται η περιοχή πρόσδεσης του DNA (DBD - DNA binding domain). Περιέχει ένα άτομο ψευδαργύρου και διάφορα αμινοξέα αρχινονός (αα 102-292). Αυτή η περιοχή είναι υπεύθυνη για τη δέσμευση του *p53* συν-καταστολέα LMO3 (LIM Domain Only 3).⁽⁸⁹⁾
5. Την περιοχή σηματοδότησης πυρηνικού εντοπισμού (nuclear localization sequence) (αα 316-325).
6. Την περιοχή ομο-ολιγομερισμού (OD) (αα 307-355). Ο τετραμερισμός είναι απαραίτητος για την δραστηριότητα της *p53* in vivo.
7. Το C-τελικό άκρο που εμπλέκεται στη καθοδική ρύθμιση της δέσμευσης του DNA στην κεντρική περιοχή (αα 356-393).⁽⁹⁰⁾

Μία περιοχή με διαδοχικά εννέα αμινοξέα διενεργοποίησης (9aaTAD) αναγνωρίστηκε στις AD1 και AD2 περιοχές του παράγοντα μεταγραφής *p53*.⁽⁹¹⁻⁹⁵⁾

Αυτά τα εννέα αμινοξέα διενεργοποίησης μεσολαβούν στην αλληλεπίδραση του p53 με τους γενικούς συνενεργοποιητές - TAF9 [TATA box binding protein (TBP)-associated factor], CBP/p300 (CREB binding protein και p300) (όλες οι τέσσερις περιοχές KIX, TAZ1, TAZ2 και IBiD), GCN5 και PC4 (Positive Cofactor 4), ρυθμιστική πρωτεΐνη MDM2 (Mouse Double Minute 2) και πρωτεΐνη αναδιπλασιασμού A (RPA - Replication Protein A).⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾

Οι μεταλλάξεις που απενεργοποιούν το p53 στον καρκίνο συνήθως συμβαίνουν στην κεντρική περιοχή της πρωτεΐνης (DBD). Οι περισσότερες από αυτές τις μεταλλάξεις καταστρέφουν την ικανότητα της πρωτεΐνης να δεσμεύεται σε DNA αλληλουχίες στόχο του, και έτσι εμποδίζει μεταγραφική ενεργοποίηση αυτών των γονιδίων. Ως εκ τούτου, οι μεταλλάξεις στην κεντρική περιοχή είναι εκφυλιστικές μεταλλάξεις απώλειας της λειτουργίας. Μόρια του p53 με μεταλλάξεις στο διμερισμό (OD) με άγριου-τύπου p53, εμποδίζουν την ενεργοποίηση της μεταγραφής. Ως εκ τούτου, οι μεταλλάξεις στο διμερισμό έχουν κυρίαρχη αρνητική επίδραση στη λειτουργία του p53.⁽¹⁰⁰⁾

Μία σειρά μονοκλωνικών αντισωμάτων έχουν παραχθεί και χρησιμοποιούνται έναντι της πρωτεΐνης p53 (PAb – p53 Antibody).⁽¹⁰¹⁾ Το αντίσωμα PAb 242 αναγνωρίζει έναν επίτοπο μεταξύ των αμινοξέων 9 και 25, το PAb 246 τον επίτοπο 370-378.^(101, 102) Η πρόσδεση του αντισώματος PAb 246 στον επίτοπο του εξαρτάται από την διαμόρφωση της πρωτεΐνης p53. Αυτό το αντίσωμα αναγνωρίζει την φυσιολογική πρωτεΐνη, ενώ αποτυγχάνει να προσδεθεί στις μεταλλαγμένες μορφές της που οδηγούν στον μετασχηματισμό των κυττάρων.^(103, 104)



Εικόνα 3.3: Δομή της πρωτεΐνης p53.

Έχει βρεθεί ότι σε φυσιολογικά ή μη μετασχηματισμένα κύτταρα η πρωτεΐνη p53 βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα μέσω πρωτεολυτικής ανακύκλωσης της. Τα περισσότερα μη μετασχηματισμένα κύτταρα στην καλλιέργεια κωδικοποιούν μια πρωτεΐνη p53 με χρόνο ημιζωής 20-30 λεπτά. Φυσιολογικά κύτταρα σπλήνας από ποντικό περιέχουν μία πρωτεΐνη p53 με χρόνο ημιζωής 6 λεπτά. Επιπρόσθετα, μερικές μεταλλάξεις του γονιδίου *p53* έχουν σαν αποτέλεσμα την έκφραση μιας πρωτεΐνης με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και διαφορετική διαμόρφωση. Είναι πιθανό ότι η περιοχή του N-τελικού άκρου είναι σημαντική στον καθορισμό του χρόνου ημιζωής της πρωτεΐνης. Σε πειράματα που έγιναν σε χονδροκύτταρα αρουραίου αποδείχθηκε ότι μια πρωτεΐνη p53 με αποκομμένο το N-τελικό άκρο της είχε χρόνο ημιζωής 24 ώρες.⁽¹⁰⁵⁾ Επίσης, σε μία ερυθρολευχαιμική σειρά ποντικού παρατηρήθηκε μία πρωτεΐνη p53 με έλλειψη στο N-τελικό άκρο με χρόνο ημιζωής 9,5 ώρες.^(106, 107)

Οι παράγοντες που προκαλούν βλάβη του DNA (DNA damaging agents) οδηγούν σε συσσώρευση της φυσιολογικής πρωτεΐνης p53 στον πυρήνα του κυττάρου. Σαν αποτέλεσμα της συσσώρευσης αυτής είναι η αναστολή της κυτταρικής αύξησης, δίνοντας τη δυνατότητα στα κύτταρα που έχουν πάθει βλάβες στο DNA να τις επιδιορθώσουν. Σε περιπτώσεις όπου το DNA έχει σοβαρές βλάβες η συσσωρευμένη p53 πρωτεΐνη οδηγεί τα κύτταρα σε απόπτωση. Έχει βρεθεί ότι σε παράγοντες που προκαλούν βλάβες στο DNA οδηγούν σε συγκέντρωση της πρωτεΐνης p53 σε ινοβλάστες, καθώς επίσης και σε φυσιολογικά και αθανатоποιημένα κύτταρα ποντικού, πιθήκου και ανθρώπου. Η συσσώρευση αρχίζει λίγες ώρες μετά την επεξεργασία με αυτούς τους παράγοντες και παραμένει για τουλάχιστον 20 μέρες στα κύτταρα που επιζούν. Η συσσώρευση οφείλεται στην αυξημένη σταθερότητα της πρωτεΐνης p53 και εξαρτάται από τη συνεχιζόμενη μετάφραση. Δεν είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης έκφρασης του γονιδίου. Ένας αριθμός από αναστολείς του κυτταρικού κύκλου έχει βρεθεί ότι δεν επηρεάζει την συσσώρευση της πρωτεΐνης p53 δηλώνοντας ότι αυτή η πορεία μπορεί να ξεκινάει από πολλά σημεία του κυτταρικού κύκλου.⁽¹⁰⁸⁾

3.4 Λειτουργίες του P53

Το p53 έχει πολλούς μηχανισμούς με αντικαρκινική λειτουργία και παίζει ρόλο στην απόπτωση, τη γονιδιωματική σταθερότητα και την αναστολή της αγγειογένεσης. Στα πλαίσια του αντικαρκινικού ρόλου του, το p53 λειτουργεί μέσω διαφόρων μηχανισμών:

- Μπορεί να ενεργοποιήσει τις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του DNA όταν το DNA έχει υποστεί βλάβη. Έτσι, μπορεί να είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη γήρανση.⁽¹⁰⁹⁾ Ο τρόπος δράσης των γονιδίων που εμπλέκονται στο μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA δεν είναι σαφής. Κάποια από αυτά πιθανώς να εμπλέκονται: i) στην αποκατάσταση του ελλείμματος ενός νουκλεοτιδίου στο DNA του κυττάρου, ii) στον ανασυνδυασμό των χρωμοσωμάτων και iii) στο διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων.

Δύο γονίδια με επιδιορθωτική δράση είναι:

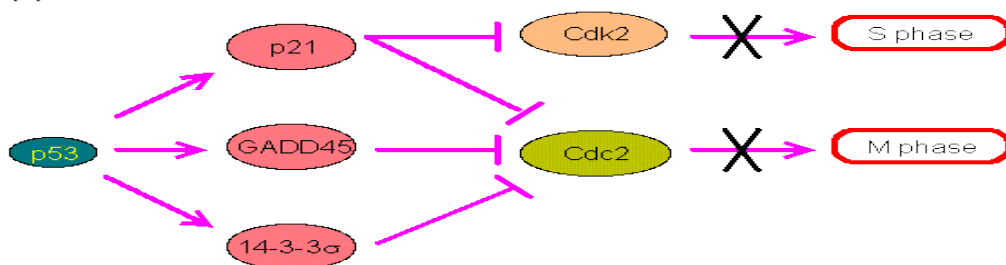
- a) Το γονίδιο *Gadd45* (growth arrest and DNA damage 45) το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Gadd45, η οποία δεσμεύεται στην πρωτεΐνη PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen). Η PCNA είναι μία κυκλινη-πυρηνική πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τις πρωτεάσες και χωρίζεται σε επιδιορθωτικά τμήματα. Με αυτόν τον τρόπο, η Gadd45 προάγει την επιδιόρθωση του DNA και αναστέλλει τη δράση του PCNA στην αντιγραφή του DNA.
 - b) Το γονίδιο *p53R2* (p53 Ribonucleotide Reductase) Ριβονουκλεοτιδική Ρεδοукτάση, που ενισχύει ακόμη περισσότερο το ρόλο του γονιδίου p53 στην επιδιόρθωση του DNA.⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾
- Μπορεί να σταματήσει την ανάπτυξη του κυττάρου κρατώντας το στην φάση G1 του κυτταρικού κύκλου / σημείο ρύθμισης S για την αναγνώριση της βλάβης του DNA (σε περίπτωση που κρατήσει το κύτταρο εδώ για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα, οι πρωτεΐνες αποκατάστασης του DNA, θα έχουν το χρόνο να διορθώσουν τη ζημιά και θα επιτρέψουν το κύτταρο να συνεχίσει τον κύκλο).⁽¹¹⁴⁾

Σε αυτόν το μηχανισμό συμμετέχουν τα γονίδια *p21^{WAF1/CIP1}*, *Gadd45*, *14-3-3σ* και *Reprimo*.

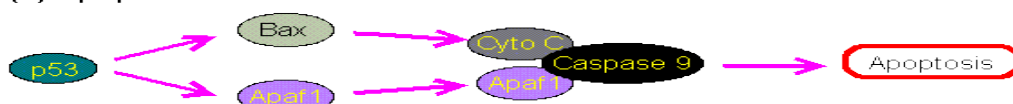
a) Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη p53 οδηγεί σε υπερέκφραση του γονιδίου $p21^{WAF1/CIP1}$, το οποίο κωδικοποιεί έναν αναστολέα των κυκλινο-εξαρτώμενων κινασών (CK1). Οι κυκλίνες ενώνονται με τις Κυκλινο-εξαρτώμενες κινάσες (CDKs) και δημιουργούν σύμπλοκα, τα οποία εξασφαλίζουν την ομαλή λειτουργία του κυτταρικού κύκλου. Το γονίδιο $p21^{WAF1/CIP1}$, ενώνεται με κάποια από αυτά τα σύμπλοκα και καταστέλλει τη δράση τους, αναστέλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τον κυτταρικό κύκλο σε δύο σημεία: i) από τη φάση G1 στη φάση S, όπου ελέγχεται η αντιγραφή του DNA και ii) από τη φάση G2 στη φάση M, όπου ελέγχεται η διαίρεση του διπλασιασμένου DNA του κυττάρου. Δηλαδή, το γονίδιο $p21^{WAF1/CIP1}$ παρεμποδίζει την αντιγραφή μεταλλαγμένου DNA και αποτρέπει το διπλασιασμό του μεταλλαγμένου DNA, χωρίς όμως να το διορθώνει (εικόνα 3.4).⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾

Μελέτες ανθρώπινων εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων (hESCs – human Embryonic Stem Cells) περιγράφουν το μη λειτουργικό άξονα του p53-p21 του G1/S σημείο ελέγχου του μονοπατιού με επακόλουθο ενδιαφέρον για ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και την απόκριση σε καταστροφή του DNA (DDR - DNA damage response). Είναι σημαντικό ότι, το mRNA του p21 είναι σαφώς παρόν και υπερεκφράζεται μετά την DDR στα ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα, αλλά η πρωτεΐνη p21 δεν είναι ανιχνεύσιμη. Σε αυτόν τον τύπο κυττάρων, το p53 ενεργοποιεί πλήθος microRNAs (όπως miR-302a, miR-302b, miR-302c και miR-302d) που αναστέλλουν άμεσα την έκφραση του p21 σε ανθρώπινα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα.⁽¹¹⁵⁾

(a) Growth Arrest



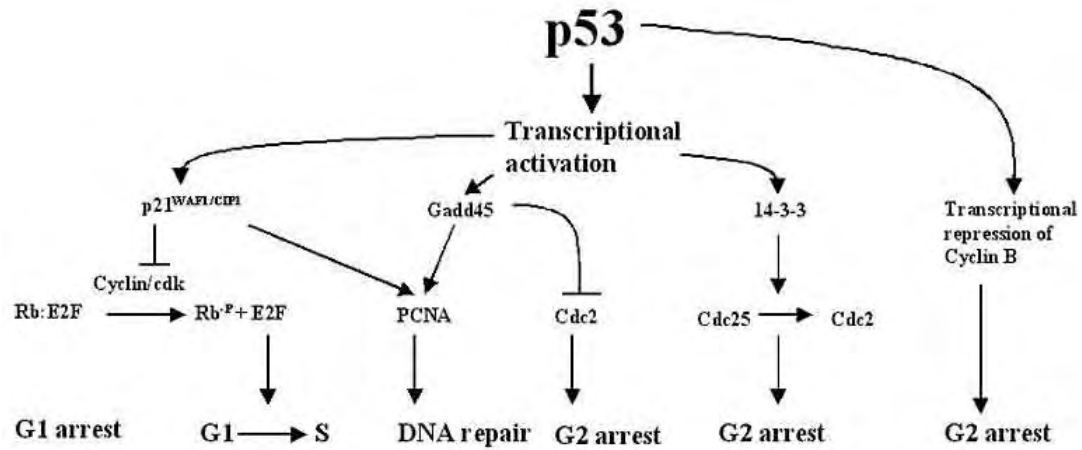
(b) Apoptosis



Εικόνα 3.4: Ο ρόλος του p53 στη διακοπή της ανάπτυξης και στην απόπτωση.

- b) Το γονίδιο *Gadd45*, κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Gadd45, η οποία, σε αντίθεση με την πρωτεΐνη p21, δεν επηρεάζει τις κυκλινο-εξαρτώμενες κινάσες. Η πρωτεΐνη Gadd45 λειτουργεί με δύο τρόπους: i) αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο από τη φάση G2 στη φάση M και ii) επιδιορθώνει το DNA του κυττάρου (εικόνα 3.5).⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾
- c) Στα επιθηλιακά κύτταρα, η πρωτεΐνη p53 ενεργοποιεί το γονίδιο *14-3-3*, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη 14-3-3. Η πρωτεΐνη 14-3-3 ενώνεται με το σύμπλοκο κυκλίνης B1-CDK1 και το δεσμεύει στο κυτταρόπλασμα, αναστέλλοντας έτσι την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου από τη φάση G2 στη φάση M.⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾
- d) Τέλος, το γονίδιο *Reprimo* επίσης αναστέλλει τον κυτταρικό κύκλο από τη φάση G2 στη φάση M.⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾
- Μπορεί να ξεκινήσει την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) εάν βλάβες στο DNA αποδεικνύονται ότι είναι ανεπανόρθωτες.⁽¹¹⁴⁾ Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης p53 σε κάποια κύτταρα, μπορεί να τα οδηγήσει σε απόπτωση. Κάποια από τα γονίδια μεσολάβησης της επαγόμενης από την πρωτεΐνη p53 απόπτωσης είναι τα: *bax* (bcl2- associated x protein), *Noxa* (που στα λατινικά σημαίνει βλάβη), *puma* (p53 upregulated modulator of apoptosis), *apaf1* (apoptotic protease activating factor 1), *p53 AIP1* (p53-regulated apoptosis- inducing protein 1) και *PIDD* (p53 induced protein with a death domain)(εικόνα 3.4). Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από αυτά τα γονίδια εντοπίζονται στα μιτοχόνδρια και η υπερέκφραση τους είναι αυτή που οδηγεί το κύτταρο σε απόπτωση. Προαποπτωτικές πρωτεΐνες όπως η Bax, ενεργοποιούνται άμεσα από την p53. Ειδικότερα για την πρωτεΐνη Bax έχει αποδειχθεί ότι σε μερικά είδη ανθρώπινων κυττάρων, το γονίδιο της, στη ρυθμιστική του περιοχή, διαθέτει μία ειδική θέση πρόσδεσης της p53.⁽¹¹⁰⁻¹¹³⁾

Πρόσφατη έρευνα έχει επίσης συνδέσει τα μονοπάτια του p53 και του RB1 (retinoblastoma 1), μέσω του p14ARF, αυξάνοντας την πιθανότητα ότι τα μονοπάτια αυτά μπορεί να ρυθμίσουν το ένα το άλλο.⁽¹¹⁶⁾



Εικόνα 3.5: Ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου από το p53.

3.5 Ρύθμιση της P53

Το p53 ενεργοποιείται ως απόκριση σε μυριάδες στρεσογόνους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου της βλάβης του DNA (που προκαλείται είτε από UV, IR, ή χημικούς παράγοντες όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου), το οξειδωτικό στρες,⁽¹¹⁷⁾ το οσμωτικό σοκ, την εξάντληση ριβονουκλεοτιδίου και της απορρυθμισμένης της έκφρασης ογκογονιδίου. Αυτή η ενεργοποίηση σηματοδοτείται από δύο σημαντικά γεγονότα. Πρώτον, ο χρόνος ημιζωής της πρωτεΐνης p53 αυξάνεται δραστικά, οδηγώντας σε μια γρήγορη συσσώρευση του p53 στα στρεσαρισμένα κύτταρα. Δεύτερον, μια διαμορφωτική αλλαγή ωθεί το p53 να ενεργοποιηθεί ως ρυθμιστής της μεταγραφής στα κύτταρα αυτά. Το κρίσιμο γεγονός που οδηγεί στην ενεργοποίηση της p53 είναι η φωσφορυλίωση της N-τελικής περιοχής της⁽¹¹⁸⁾ στις σερίνες 6, 9, 15, 20, 33, 37, 46 και στις θρεονίνες 18 και 81.⁽¹¹⁹⁾ Επίσης, μπορεί να φωσφορυλιοθεί και το C-τελικό άκρο της p53 πρωτεΐνης στις σερίνες 315 και 392.^(120, 121)

Η φωσφορυλίωση της p53 πραγματοποιείται με διάφορες κινάσες, όπως η κινάση της καζεΐνης I και II, οι πρωτεϊνικές κινάσες, που χωρίζονται σε δύο ομάδες: 1) πρωτεϊνικές κινάσες που ανήκουν στην οικογένεια MAPK - Mitogen-activated protein kinases (JNK1-3, ERK1-2, p38 MAPK) η οποία είναι γνωστή για την ανταπόκριση της σε διάφορους τύπους στρες, όπως η βλάβη της μεμβράνης, το οξειδωτικό στρες, το οσμωτικό σοκ, το θερμικό σοκ κ.α. και 2) οι πρωτεϊνικές κινάσες ATR (ataxia telangiectasia and Rad3-related protein kinase), ATM (ataxia telangiectasia mutated protein kinase), CHK1 (checkpoint kinase 1) και CHK2 (checkpoint kinase 2), πρωτεϊνική κινάση εξαρτώμενη από DNA (DNA-PK - DNA-dependent protein kinase), CAK (CDK-activating kinase) και TP53RK (TP53 Regulating Kinase), οι οποίες εμπλέκονται στο σημείο ελέγχου της ακεραιότητας του γονιδιώματος, που είναι ένας μοριακός καταρράκτης που ανιχνεύει και ανταποκρίνεται σε διάφορες μορφές βλάβης του DNA που προκαλούνται από γενοτοξικό στρες.^(118, 122, 123) Στην ενεργοποίηση της p53 συμβάλουν επίσης και τα ογκογονίδια που διεγείρουν την πρωτεΐνη p53 μέσω της πρωτεΐνης p14ARF.

Σε μη στρεσαρισμένα κύτταρα, τα επίπεδα της p53 διατηρούνται χαμηλά μέσω της συνεχούς αποδόμησης της. Μια πρωτεΐνη που ονομάζεται Mdm2 (ονομάζεται επίσης HDM2 στους ανθρώπους), συνδέεται με το p53, εμποδίζοντας την να δράσει και την

μεταφέρει από τον πυρήνα προς το κυτταρόπλασμα. Επίσης, η Mdm2 δρα ως λιγάση ουβικουΐτινης και αποδίδει ομοιοπολικά την ουβικιτίνη σε p53 και έτσι σήματα του p53 δρουν για την αποικοδόμηση από το πρωτεάσωμα. Ωστόσο, η ουβικουΐτινωση της p53 είναι αναστρέψιμη. Το καινούργιο μόριο MI-63 δεσμεύει το MDM2 καθιστώντας τη δράση της p53 και πάλι δυνατή σε περιπτώσεις που η λειτουργία της p53 έχει ανασταλεί. ⁽¹¹⁸⁾

Η ακετυλίωση παίζει ρόλο στη σταθεροποίηση της p53 με το να εμποδίζει την ουβικουΐτινωση, αναστέλλει το σχηματισμό του κατασταλτικού συμπλόκου HDM2/HDMX στους υποκινητές του γονιδίου-στόχου και στρατολογεί μόρια για τη μεταγραφική ενεργοποίηση του p53. ⁽¹²⁴⁾ Έχουν βρεθεί εννέα σημεία ακετυλίωσης για την p53 και οι ακετυλοτρανσφεράσες ιστώνων (histone acetyltransferases, HAT) οι οποίες είναι υπεύθυνες για αυτή την τροποποίηση, περιλαμβάνουν τις p300/CBP και pCAF. ⁽¹²⁵⁾

Μια ουβικουΐτινη-ειδική πρωτεάση, η USP7 (Ubiquitin-specific-processing protease 7 ή herpesvirus-associated ubiquitin-specific protease, HAUSP), μπορεί να αποκόψει την ουβικουΐτινη από το p53, προστατεύοντας την, από την εξαρτώμενη του πρωτεασώματος αποικοδόμηση. Αυτό είναι ένα μέσο με το οποίο σταθεροποιείται η p53 ως απόκριση σε ογκογόνες προσβολές. Η USP42 έχει, επιπλέον, αποδειχθεί ότι αποουβικουΐτινώνει την p53 και μπορεί να απαιτείται για να έχει την ικανότητα η p53 να ανταποκρίνονται στο στρες. ⁽¹²⁶⁾

Πρόσφατη έρευνα έχει δείξει ότι το HAUSP εντοπίζεται κυρίως στον πυρήνα, αν και ένα κλάσμα του μπορεί να βρεθεί στο κυτταρόπλασμα και τα μιτοχόνδρια. Η υπερέκφραση του HAUSP οδηγεί σε σταθεροποίηση της p53. Ωστόσο, η εξάντληση του HAUSP δεν οδηγεί σε μείωση στα επίπεδα της p53, αλλά μάλλον αυξάνει τα επίπεδα της p53 που οφείλονται στο γεγονός ότι το HAUSP δεσμεύει και αποουβικουΐτινώνει την Mdm2. ⁽¹²⁷⁾

3.6 *p53* και Καρκίνος Ουροδόχου Κύστης

Η καρκινογένεση είναι μία διαδικασία πολλαπλών σταδίων που εμπεριέχει γενετικές αλλαγές του καρκινικού κυττάρου, σε συνδυασμό με αλλαγές του μικροπεριβάλλοντος του. Μία από τις συχνές γενετικές αλλαγές που σχετίζεται με όλες τις μορφές καρκίνου στον άνθρωπο είναι μία μετατροπή στο γονίδιο *p53*.⁽¹²⁸⁾ Οι μετατροπές αυτές μπορεί να είναι μεταλλάξεις ή διαγραφές και εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 17p13.1. Η περιοχή αυτή κωδικοποιεί την παραγωγή της φωσφονουκλεοπρωτεΐνης TSG (twisted gastrulation protein), που καταστέλλει τη μεταγραφή πολλών γονιδίων μέσω μη ειδικής σύνδεσης με το DNA. Επίσης, μπορεί να αφορούν την μετά-μεταφραστική φάση (φωσφορυλίωση, μεθυλίωση, γλυκοζυλίωση).⁽¹²⁹⁾ Μία από τις πιο συχνές αλλαγές στο γονίδιο *p53* είναι μία απώλεια της αλληλουχίας στη θέση του χρωμοσώματος όπου εντοπίζεται το γονίδιο.⁽¹³⁰⁾ Οι γενετικές αυτές αλλαγές και οι μετά-μεταφραστικές τροποποιήσεις, επηρεάζουν τις συνδεδεμένες με το με το *p53* πρωτεΐνες, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν το φυσιολογικό μηχανισμό του κυτταρικού κύκλου, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη και ογκογένεση.

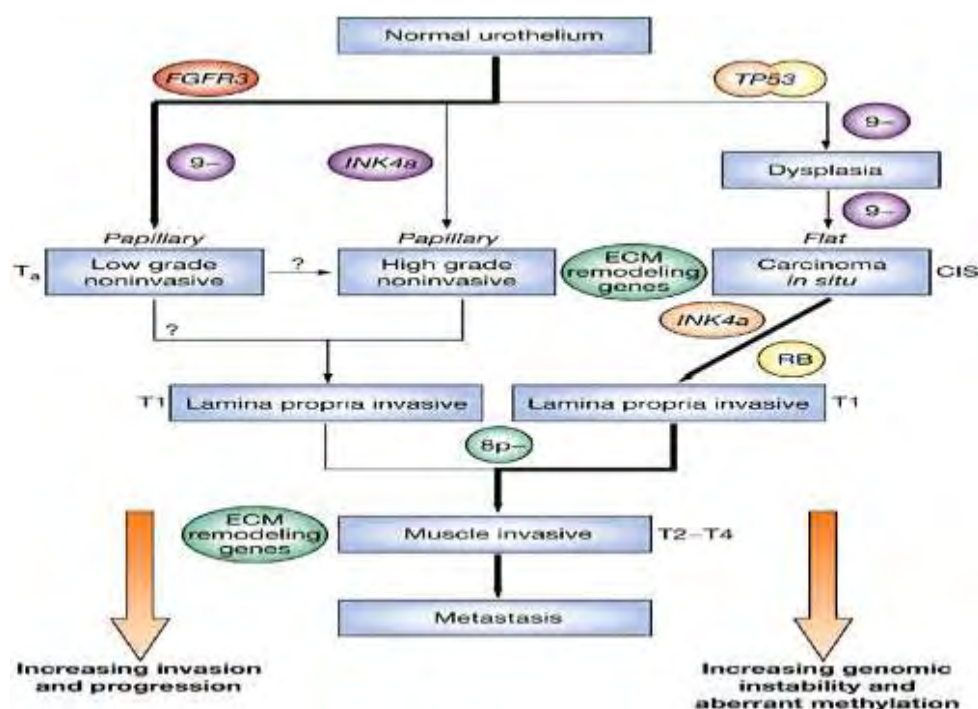
Η σημασία του *p53* στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης είχε προταθεί από την εμφάνιση σε υψηλή συχνότητα της απώλειας της ετεροζυγωτίας στο χρωμόσωμα 17p σε καρκινώματα μεταβατικού επιθηλίου χαμηλής διαφοροποίησης.⁽¹³¹⁾ Απώλεια της ετεροζυγωτίας (Loss of heterozygosity, LOH), ή μικροδορυφορικές (microsatellite) αλλαγές στον επίτοπο 17p13, παρατηρείται σε ποσοστό 97% των ασθενών με επιφανειακό όγκο κύστης.⁽¹³²⁾ Άλλες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι το *p53* ακολουθεί την κλασσική ογκοκατασταλτική θεωρία, με απώλεια της ετεροζυγωτίας στο αλληλίο στη θέση 17p και μετάλλαξη των υπόλοιπων *p53* αλληλίων. Αυτό το μοτίβο έχει αναγνωριστεί σε ένα μεγάλο αριθμό των διηθητικών όγκων της ουροδόχου κύστης, αλλά και με χαμηλότερη συχνότητα στους επιφανειακούς όγκους.^(133, 134) Αυτά τα γενετικά ελαττώματα έχει αποδειχθεί ότι αντιστοιχούν στην πρωτεϊνική έκφραση του μεταλλαγμένου προϊόντος του γονιδίου *p53*.^(135, 136) Η πρωτεΐνη *p53* συνήθως μετατρέπεται γενετικά σε προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης.⁽¹³⁷⁾ Αυτές οι γενετικές αλλαγές σχετίζονται με αυξημένη αντίδραση στην ανοσοϊστοχημεία της *p53* πρωτεΐνης. Σχεδόν το 25% των όγκων που είναι *p53*-θετικοί με ανοσοϊστοχημεία δεν παρουσιάζουν ανιχνεύσιμες μεταλλάξεις

με πρότυπες αναλύσεις αλληλουχίας του γονιδίου, ενώ περίπου το 10% των όγκων άγριου-τύπου (wild-type tumors) (p53-αρνητικοί) φιλοξενούν εύκολα αναγνωρίσιμες μεταλλάξεις.^(136, 138)

Οι αλλοιώσεις στην έκφραση του *p53* παρατηρούνται στα όψιμα στάδια του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, όπως και σε αρκετούς καρκίνους του ανθρώπου.^(139,140)

Παρόλα αυτά, παρατηρούνται αλλοιώσεις και στην έκφραση του και στα πρώιμα στάδια του επιφανειακού καρκίνου και ειδικότερα στο ενδοεπιθηλιακό καρκίνο (CIS), που παρουσιάζει επιθετική συμπεριφορά με πρόοδο και υποτροπές της νόσου.⁽¹⁴¹⁾

Ακόμα, το *p53* παραμένει το καλύτερα χαρακτηρισμένο ογκοκατασταλτικό γονίδιο και σαφώς εμπλέκεται στην εξέλιξη της νόσου σε πολλούς συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Το *p53* παίζει σημαντικό ρόλο στο μονοπάτι που οδηγεί στην έκφραση του διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης και η έκφραση του γονιδίου αυτού μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο στη διάγνωση και κατ' επέκταση στην αντιμετώπιση της νόσου.^(139, 140)



Εικόνα 3.6: Μοντέλο για την εξέλιξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, που δείχνει τα μοριακά μονοπάτια της ογκογένεσης.

3.7 *p53* και Θεραπεία Καρκίνου Ουροδόχου Κύστης

Η γονιδιακή θεραπεία έχει τη δυνατότητα να παρέχει θεραπείες για τον καρκίνο βασισμένες σε νέους μηχανισμούς δράσης με δυνητικά χαμηλή τοξικότητα.⁽¹⁴²⁾ Η αύξηση της ποσότητας της *p53* μπορεί να φαίνεται μια λύση για την θεραπεία των όγκων ή την πρόληψη της εξάπλωσης τους. Ωστόσο, δεν είναι μια χρησιμοποιήσιμη μέθοδο θεραπείας, δεδομένου ότι μπορεί να προκαλέσει πρόωρη γήρανση.⁽¹⁴³⁾ Η αποκατάσταση της ενδογενούς κανονικής λειτουργία του *p53* κατέχει κάποια υπόσχεση. Η έρευνα έδειξε ότι η αποκατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε υποχώρηση ορισμένων καρκινικών κυττάρων χωρίς να βλάπτουν άλλα κύτταρα στη διαδικασία.^(144, 145) Αλλά η αντικατάσταση των καρκινικών γονιδίων με υγιή γονίδια *p53* δεν είναι απλή υπόθεση. Για να επιτευχθεί αυτό, οι γιατροί χρησιμοποίησαν γενετικά τροποποιημένους ιούς, γνωστούς ως φορείς ιών. Παρά το γεγονός ότι τα εν λόγω οχήματα για τη μεταφορά του DNA είναι τυπικά μολυσματικά, οι γιατροί έχουν εμποδίσει τους ιούς από την αντιγραφή, τροποποιώντας τον γενετικό τους κώδικα. Γεμάτο με υψηλές συγκεντρώσεις του *p53*, οι ιικοί φορείς εγχέονται απευθείας σε κακοήθεις όγκους. Δεδομένου ότι ο ιός που περιέχεται απελευθερώνει το γενετικό υλικό, τα αποτελέσματα των καρκινικών γονιδίων αντιστρέφονται. Τα κατεστραμμένα κύτταρα είτε καταστρέφονται ή αντικαθίστανται με *p53*, το οποίο σταματά τον όγκο από την καλλιέργεια ή την εξάπλωση. Για να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπείας, οι γιατροί μερικές φορές χρησιμοποιούν στη συνέχεια ακτινοθεραπεία ή ένα φάρμακο χημειοθεραπείας όπως το Cisplatin.^(142, 146)

Οι τρόποι με τους οποίους παρουσιάζεται η υποχώρηση του όγκου εξαρτάται κυρίως από τον τύπο του όγκου. Για παράδειγμα, η αποκατάσταση της ενδογενούς λειτουργίας του *p53* σε λεμφώματα μπορεί να επάγει απόπτωση, ενώ η ανάπτυξη των κυττάρων μπορεί να μειωθεί στα φυσιολογικά επίπεδα. Έτσι, η φαρμακολογική επανενεργοποίηση του *p53* παρουσιάζεται ως μια βιώσιμη επιλογή θεραπείας του καρκίνου.^(144, 145) Η πρώτη εμπορική γονιδιακή θεραπεία, το Gendicine, εγκρίθηκε στην Κίνα το 2003 για τη θεραπεία της κεφαλής και του καρκινώματος των πλακωδών κυττάρων του λαιμού. Παρέχει ένα λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου *p53* χρησιμοποιώντας έναν κατασκευασμένο αδενοϊό.⁽¹⁴⁷⁾

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2002 διαπιστώθηκε επιτυχής μεσολάβηση αδενοϊού με άγριου τύπου *p53* γονίδιο μεταφοράς σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Ειδική έκφραση του διαγονιδίου ανιχνεύθηκε σε ιστούς επτά από οκτώ ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ενδοκυστική ενστάλαξη του SCH-58500, αλλά δεν βρέθηκε έκφραση σε κανέναν από τους τρεις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενδοογκική ένεση SCH-58500. Επαγωγή του RNA και της έκφρασης της πρωτεΐνης του γονιδίου-στόχου του *p53* που είναι το $p^{21/WAF1}$, απεδείχθη σε δείγματα από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με SCH-58500 με ενστάλαξη σε υψηλότερη δόση. Μελέτες κατανομής μετά από ενδοκυστική έγχυση με SCH-58500 αποκάλυψαν, τόσο αποτελεσματικότητα υψηλής μεταγωγής, όσο και διείσδυση του φορέα σε όλη την ουροφόρο οδό και σε καρκινικά κύτταρα του υποβλεννογόνου. Δεν παρατηρήθηκε περιορισμένης δόσης τοξικότητα και οι παρενέργειες ήταν τοπικές και παροδικής φύσης.⁽¹⁴⁸⁾

Για πρώτη φορά, σε μελέτη που έγινε το 2005 από τον Fodor και τους συνεργάτες του, μελετήθηκε αν ο ιός της δαμαλίτιδας (*Vaccinia virus*, VV), που μεσολαβεί στην παράδοση του ανθρώπινου ογκοκατασταλτικού γονιδίου *p53* είναι ασφαλής και αποτελεσματικός για τη θεραπεία όγκων της ουροδόχου κύστης σε ένα ορθοτοπικό μοντέλο ποντικού. Διαπιστώθηκε, λοιπόν, ότι ο ανασυνδυασμένος ιός της δαμαλίτιδας που εκφράζει το ανθρώπινο *p53* μπορεί να προκαλέσει το θάνατο των MB-49 (orthotopic model of murine bladder cancer) καρκινικών κυττάρων των ποντικών *in vivo*, όχι μόνο μέσω της λυτικής επίδραση του ιού, αλλά επίσης και μέσω της έκφρασης του θανάτου που επάγεται μέσω του *p53* διαγονιδίου. Παρατηρήθηκε σε MB-49 κύτταρα παραγωγική μόλυνση του ιού *in vitro*, αν και σε κάπως χαμηλότερη αποτελεσματικότητα από τα CV-1 κύτταρα νεφρού του πράσινου Αφρικάνικου πιθήκου (American Type Culture Collection, Manassas, Virginia). Έκφραση των διαγονιδίων *in vitro* συσχετίζεται με τη δόση του ιού. Κύτταρα μολυσμένα με rVV (recombinant vaccinia-virus) υπέστησαν απόπτωση με rVV-TK-53 (recombinant vaccinia-virus with TP53) που επάγουν πολύ μεγαλύτερο κυτταρικό θάνατο από rVV-L15. Ο ιός rVV-L15 δεν είχε καμία επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης όγκου, αλλά αύξησε τη μέση επιβίωση σε σύγκριση με τον έλεγχο. Η ενστάλαξη του rVV-TK-53 ιού μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης όγκου και το 33% των ποντικών επιβίωσαν της θεραπείας. Κατά την νεκροψία, όλα τα μη επιζήσαντα ποντίκια είχαν όγκους της ουροδόχου κύστης, ενώ δύο που επέζησαν από την ομάδα

θεραπείας με rVV-TK-53 ήταν χωρίς όγκο. Στην ανοσοϊστοχημεία των όγκων ανιχνεύθηκε έκφραση προϊόντος του ανθρώπινου γονιδίου *p53* σε κύτταρα όγκου.⁽¹⁴⁹⁾

Σε κλινική μελέτη φάσης I, σε ασθενείς που πάσχουν από τοπικά προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης, Ad5CMV-p53 (recombinant p53 adenovirus) χορηγήθηκε ως θεραπεία με ενδοκυστική ενστάλαξη (έως 1012 νρ ημερησίως για 4 ημέρες) και αποδείχθηκε ασφαλής και καλά ανεκτή. Ασυμπτωματικά αβαθή έλκη βλεννογόνου παρατηρήθηκαν μόνο σε μία ασθενή και ως επί το πλείστον υποχώρησαν έως την ημέρα 28. Δύο ασθενείς ήταν κλινικά ελεύθεροι της νόσου για 23 μήνες μετά τη θεραπεία, ενώ επτά ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση μετά από 2 μήνες.⁽¹⁵⁰⁾

4. Συμπεράσματα

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί το δεύτερο πιο συχνό καρκίνο του ουροποιητικού συστήματος και η αντιμετώπισή του αποτελεί προτεραιότητα, λόγω της φύσης της νόσου με τις συχνές νοσηλείες και την ενόχληση που προκαλεί στην καθημερινότητα των ασθενών. Η χρήση της μοριακής βιολογίας και των εργαλείων που μας δίνει, ειδικά στην αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης μπορεί να μας δώσει τα όπλα εκείνα, για την θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου με ακρίβεια και με αποτελεσματικότητα για το ολικό όφελος του ασθενούς. Οι βιοδείκτες αποτελούν εργαλεία που βοηθούν στην επίτευξη αυτού του στόχου και ειδικότερα το γονίδιο *p53* που αποτελεί «φύλακας του γονιδιώματος» λόγω του ρόλου του στη διατήρηση της ευστάθειας, αποτρέποντας την μετάλλαξη του γονιδιώματος.

Η σημασία του *p53* στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης έχει επιβεβαιωθεί από την εμφάνιση σε υψηλή συχνότητα της απώλειας της ετεροζυγωτίας στο χρωμόσωμα 17p, σε ασθενείς με διηθητικούς όγκους της ουροδόχου κύστης, αλλά και σε χαμηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με επιφανειακούς όγκους της ουροδόχου κύστης. Ο σημαντικός ρόλος που παίζει το *p53* στο μονοπάτι που οδηγεί στην έκφραση του διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης και η έκφραση του γονιδίου αυτού αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της νόσου.

Εκτός από τους συνηθισμένους τρόπους αντιμετώπισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, όπως είναι η χειρουργική αντιμετώπιση, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία και η ορμονοθεραπεία, υπάρχει και ένα νέο είδος θεραπείας, η γονιδιακή θεραπεία, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μονωμένα ή συνδυαστικά με τις υπόλοιπες μεθόδους θεραπείας. Η γονιδιακή θεραπεία έχει τη δυνατότητα να παρέχει θεραπείες για τον καρκίνο βασισμένες σε νέους μηχανισμούς δράσης με δυνητικά χαμηλή τοξικότητα. Η αύξηση της ποσότητας της *p53* αποτελεί μια λύση για την θεραπεία των όγκων ή την πρόληψη της εξάπλωσης τους, ωστόσο μπορεί να προκαλέσει πρόωρη γήρανση. Έρευνες έδειξαν ότι η αποκατάσταση της κανονικής λειτουργίας του *p53* μπορεί να οδηγήσει σε υποχώρηση ορισμένων καρκινικών κυττάρων χωρίς να βλάπτουν άλλα κύτταρα στη διαδικασία. Όμως, η αντικατάσταση των καρκινικών

γονιδίων με υγιή γονίδια *p53* δεν είναι απλή υπόθεση. Για την επίτευξη του στόχου αυτού έχουν χρησιμοποιήσει φορείς ιών. Παρόλο που τα εν λόγω οχήματα για τη μεταφορά του DNA είναι τυπικά μολυσματικά, με τροποποιήσεις που έχουν γίνει στο γενετικό κώδικα των ιών έχει εμποδιστεί η αντιγραφή τους. Συνεπώς, ο ιός μεταφέρει το φυσιολογικό *p53* στα καρκινικά κύτταρα με αποτέλεσμα ή να αντικαθιστάται το μεταλλαγμένο *p53* γονίδιο ή να καταστρέφεται τελείως. Μερικοί από τους ιούς που έχουν χρησιμοποιηθεί ως φορείς του *p53* για την αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι ο αδενοϊός και ο ιός της δαμαλίτιδας (VV). Τέλος, σε επίπεδο κλινικής μελέτης βρίσκεται ακόμα η χρήση του Ad5CMV-*p53* για την αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Βιβλιογραφία

1. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods, Akulapalli Sudhakar, J Cancer Sci Ther. 2009 Dec 1; 1(2): 1–4.
2. The American Cancer Society Inc. [<http://www.cancer.org>]
3. Defining Cancer, National Cancer Institute, June 2014
4. CancerQuest , Emory Winship Cancer Institute [<http://www.cancerquest.org>]
5. The History of Oncology, D. J. Th. Wagener Bohn Stafleu van Loghum, 2009
6. Origin of Cancers: Clinical Perspectives and Implications of a Stem-Cell Theory of Cancer, Τόμος 154 του Cancer Treatment and Research, Shi-Ming Tu, Springer Science & Business Media, 2010
7. The History of Cancer: An Annotated Bibliography, Τεύχος 3 του Bibliographies and indexes in medical studies, Τόμος 3 του Contributions in Political Science, James Stuart Olson, ABC-CLIO, 1989
8. Surgical Laparoscopy, M - Medicine Series, Karl A. Zucker, Lippincott Williams & Wilkins, 2001
9. Rankin J. William Stewart Halsted: a lecture by Dr Peter D. Olch. Ann Surg. 2006;243(3): 418-25.
10. The seed and soil hypothesis revisited - the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs, Robert R. Langley and Isaiah J. Fidler, Int J Cancer. 2011 Jun 1; 128(11): 2527–2535.
11. Britannica Online. Encyclopedia Britannica. [<http://www.eb.com>]
12. Francis Peyton Rous, Prasanna Kumar and Frederick A. Murphy, Emerg Infect Dis. 2013 Apr; 19(4): 660–663
13. Advances in Immunology, Τόμος 106, Frederick W. Alt, Academic Press, 2010
14. The Chromosomal Imbalance Theory of Cancer: The Autocatalyzed Progression of Aneuploidy is Carcinogenesis, David Rasnick, CRC Press, 2011
15. The History of Endocrine Therapy of Benign and Malignant Diseases of the Prostate, Machtens S, Schultheiss D, Kuczyk M, Truss MC, Jonas U, World J Urol. 2000 Jun;18(3):222-6.
16. Chemotherapy: From the Trenches of Warfare A Weapon to Fight Cancer, Clinical Research at Yale [<http://www.yalestudies.org>]

17. The DNA Provirus Hypothesis, The Establishment and Implications of RNA-directed DNA Synthesis, Howard M. Temin, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, U.S.A, Nobel Lecture, December 12, 1975 [<http://www.nobelprize.org>]
18. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1989, Press Release [<http://www.nobelprize.org>]
19. The road less travelled, (1971) Tumour suppressor genes, Milestone 11, Tanita Casci, Senior Editor, Nature Reviews Genetics, 1 April 2006 | doi:10.1038/nrc1853 [<http://www.nature.com>]
20. Applications of Advanced Omics Technologies: From Genes to Metabolites Τόμος 64 του Comprehensive Analytical Chemistry, Virginia García-Cañas, Alejandro Cifuentes, Carolina Simó, Elsevier, 2014
21. Genome Resource Facility, Microarray Overview, London School of Hygiene & Tropical Medicine [<https://bio.as.uky.edu>]
22. The Hallmarks of Cancer, Douglas Hanahan and Robert A Weinberg, Cell, Volume 100, Issue 1, Pages 57–70, Cell, 7 January 2000
23. Hallmarks of Cancer: The Next Generation, Douglas Hanahan and Robert A Weinberg, Cell, Volume 144, Issue 5, p646–674, 4 March 2011
24. Aberrant Alternative Splicing Is Another Hallmark of Cancer, Michael Lodomery, International Journal of Cell Biology, Volume 2013, Article ID 463786, 6 pages, August 2013
25. Cancer Research UK [<http://www.cancerresearchuk.org>]
26. Patient Trusted Medical Information and Support, Health Information, What Causes Cancer? [<http://www.patient.co.uk>]
27. Άγιος Σάββας Αντικαρκινικό-Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών [<http://www.agsavvas-hosp.gr>]
28. Be strong.org.gr Μη Κερδοσκοπική Οργάνωση Υποστήριξης Ανθρώπων που Εμπλέκονται με τον Καρκίνο [<http://www.bestrong.org.gr>]
29. Surgical Oncology: The Basics, Lara Bonner Millar, MD, The Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania, December 8, 2014 [<http://www.oncolink.org>]
30. Radiation Therapy: The Basics, Carolyn Vachani, RN, MSN, AOCN, Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania, December 18, 2014 [<http://www.oncolink.org>]

31. Macmillan Cancer Support [<http://www.macmillan.org.uk>]
32. Biologic Therapy: The Basics, Carolyn Vachani, RN, MSN, AOCN & Lara Bonner Millar, MD, Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania, March 30, 2015 [<http://www.oncolink.org>]
33. Hormone Therapy: The Basics, Carolyn Vachani, RN, MSN, AOCN, The Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania, September 20, 2013
34. National Cancer Institute, at the National Institutes of Health [<http://www.cancer.gov>]
35. Bladder Cancer, PubMed Health Glossary [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth>]
36. Bladder Cancer: The Basics, Ryan P. Smith, MD and Christine Hill-Kayser, MD, Lara Bonner Millar, MD, Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania, February 6, 2013
37. Ουρολογική Κλινική Ανδρολογικό Τμήμα, ΠΕ.Σ.Υ.Π. Δυτ. Ελλάδας, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»
38. World Cancer Research Fund International, Bladder Cancer Statistics [<http://www.wcrf.org>]
39. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Turning Cancer Data Into Discovery, Cancer Stat Fact Sheets, Bladder Cancer [<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>]
40. Cancer in Africa: Epidemiology and Prevention, D.M. Parkin, J. Ferlay, M. Hamdi-Cherif, F. Sitas, J. Thomas, H. Wabinga and S. L. Whelan, IARC Scientific Publications No. 153, IARC Press: Lyon, France 2003
41. Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII, D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay, L. Teppo and D.B. Thomas, IARC Scientific Publications No. 155, IARC Press: Lyon, France 2002
42. Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide, Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, GLOBOCAN 2002, IARC Cancer Base No.5, version 1,0 [<http://www-dep.iarc.fr>]
43. Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer, Marc Colombel, Mark Soloway, Hideyuki Akaza, Andreas Bohle, Joan Palou, Roger Buckley, Donald Lamm, Maurizio Brausi, J. Alfred Witjes, Raj Persad, European Urology Supplements 7 (2008) 618–626

44. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature, Marc F. Botteman, Chris L. Pashos, Alberto Redaelli, Benjamin Laskin and Robert Hauser, *Pharmacoeconomics*. 2003;21(18):1315-30
45. Recurrence and Progression of Disease in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy Bas W.G. van Rhijn, Maximilian Burger, Yair Lotan, Eduardo Solsona, Christian G. Stief, Richard J. Sylvester, J. Alfred Witjes, Alexandre R. Zlotta, *European Urology* 56 (2009) 430–442
46. The economic consequences of prostate and bladder cancer in the UK, Sangar VK, Ragavan N, Matanhelia SS, Watson MW, Blades RA, *BJU Int*. 2005 Jan;95(1):59-63
47. Urology Care Foundation, The Official Foundation of the American Urological Association, Bladder Cancer [<http://www.urologyhealth.org>]
48. The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. Dutch South-East Cooperative Urological Group, Kimeney LA, Witjes JA, Verbeek AL, Heijbroek RP, Debruyne FM, *Br J Cancer*, 1993 Apr;67(4):806-12
49. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations, Messing EM, Young TB, Hunt VB, Gilchrist KW, Newton MA, Bram LL, Hisgen WJ, Greenberg EB, Kuglitsch ME, Wegenke JD, *Urology*, 1995 Mar;45(3):387-96; discussion 396-7
50. Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder, Farrow GM, Utz DC, Rife CC, Greene LF, *Cancer Res*, 1977 Aug;37(8 Pt 2):2794-8
51. Should P1 transitional cell carcinoma of the bladder still is classified as superficial?, Abel PD, Hall RR, William G, *Br J Urol* 62:235, 1988
52. Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer, Hasui Y, Osada Y, Kitada S, Nishi S., *Urology*. 1994;43:782–786
53. Ινστιτούτο Μελέτης Ουρολογικών Παθήσεων, Καρκίνος Κύστης [<http://www.imop.gr/ourologikoi-karkinoi/karkinos-kysths>]
54. Management of Bladder Cancer: A Comprehensive Text With Clinical Scenarios, Badrinath R Konety, Sam S. Chang, Springer, 2014, Pages:85-87

55. Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective, Surget S, Khoury MP, Bourdon JC, *Onco Targets Ther.* 2013 Dec 19;7:57-68
56. Human molecular genetics 2, Read AP, Strachan T, New York, Wiley 1999, Chapter 18: Cancer Genetics
57. Isolation and characterization of a human p53 cDNA clone: expression of the human p53 gene, Matlashewski G, Lamb P, Pim D, Peacock J, Crawford L, Benchimol S, *EMBO J.* 1984 Dec 20;3(13):3257-62
58. Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13, Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM, *Nature.* 1986 Mar 6-12;320(6057):84-5
59. Identification of p53 as a sequence-specific DNA-binding protein, Kern SE, Kinzler KW, Bruskin A, Jarosz D, Friedman P, Prives C, Vogelstein B, *Science.* 1991 Jun 21;252(5013):1708-11
60. The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm (17p13), McBride OW, Merry D, Givol D, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Jan;83(1):130-4
61. p53 isoforms can regulate p53 transcriptional activity, Bourdon JC, Fernandes K, Murray-Zmijewski F, Liu G, Diot A, Xirodimas DP, Saville MK, Lane DP, *Genes Dev.* 2005 Sep 15;19(18):2122-37. Epub 2005 Aug 30
62. Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse, DeLeo AB, Jay G, Appella E, Dubois GC, Law LW, Old LJ, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979 May;76(5):2420-4
63. p53: The Most Frequently Altered Gene in Human Cancers, Vogelstein, B, Sur S, Prives, C., *Nature Education* 2010, 3(9):6
64. Immunoselection of simian virus 40 large T antigen messenger RNAs from transformed cells, Oren M, Levine AJ, *Virology* 1981, Sep;113(2):790-3
65. Two distinct mechanisms regulate the levels of a cellular tumor antigen, p53, Reich NC, Oren M, Levine AJ, *Mol Cell Biol.* 1983 Dec; 3(12): 2143–2150
66. Cell-free translations of proline-rich protein mRNAs, Ziemer MA, Mason A, Carlson DM, *J Biol Chem.* 1982 Sep 25;257(18):11176-80

67. The p53 family: a subject collection from Cold Spring Harbor Perspectives in biology, Arnold J Levine, David P Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, 2010
68. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53, Vousden KH, Prives C, Cell 2009, 137;413-31
69. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation, Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ, Cell 1989, Jun 30;57(7):1083-93
70. Μοριακή και κυτταρική ογκολογία, Σπαντίδος ΔΑ, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1992, σελ.1-448
71. Transformation associated p53 protein is encoded by a gene on human chromosome 17, Benchimol S, Lamb P, Crawford LV, Sheer D, Shows TB, Bruns GA, Peacock J, Somat Cell Mol Genet. 1985 Sep;11(5):505-10
72. Characterization of the human p53 gene, Lamb P, Crawford L, Mol Cell Biol 1986 May;6(5):1379-85
73. Cloning and characterization of a cDNA from *Xenopus laevis* coding for a protein homologous to human and murine p53, Soussi T, Caron de Fromentel C, Méchali M, May P, Kress M, Oncogene. 1987 Mar;1(1):71-8
74. The amino acid sequence of murine p53 determined from a c-DNA clone, Diane Pennica, David V. Goeddel, Joel S. Hayflick, Nancy C. Reich, Carl W. Anderson, Arnold J. Levine, Virology, Volume 134, Issue 2, 30 April 1984, Pages 477–482
75. The phosphoprotein p53 is down-regulated post-transcriptionally during embryogenesis in vertebrates, Louis JM, McFarland VW, May P, Mora PT, Biochim Biophys Acta. 1988 Sep 7;950(3):395-402
76. Nucleotide sequence of a cDNA encoding the monkey cellular phosphoprotein p53, P Rigaudy, W Eckhart, Nucleic Acids Res. 1989 Oct 25; 17(20): 8375
77. Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein, May P, May E, Oncogene. 1999 Dec 13;18(53):7621-36
78. Human p53 oncogene contains one promoter upstream of exon 1 and a second, stronger promoter within intron 1, Reisman D, Greenberg M, Rotter V, Proc Natl Acad Sci U S A. 1988 Jul;85(14):5146-50
79. Protein-binding elements in the promoter region of the mouse p53 gene, Ginsberg D, Oren M, Yaniv M, Piette J, Oncogene. 1990 Sep;5(9):1285-90

80. Tissue-specific expression of p53 in transgenic mice is regulated by intron sequences, Lozano G, Levine AJ, *Mol Carcinog.* 1991;4(1):3-9
81. An intron binding protein is required for transformation ability of p53, Samuel W. Beenken, Gerard Karsenty, Loretta Raycroft, Guillermina Lozano, *Nucl. Acids Res* 1991, 19 (17):4747-4752
82. Structural aspects of the p53 protein in relation to gene evolution, Soussi T, Caron de Fromental C, May P, *Oncogene.* 1990 Jul;5(7):945-52
83. Growth regulation of a cellular tumour antigen, p53, in nontransformed cells, Reich NC, Levine AJ, *Nature.* 1984 Mar 8-14;308(5955):199-201
84. Permanent expression of p53 in FR 3T3 rat cells but cell cycle-dependent association with large-T antigen in simian virus 40 transformants, F Coulier, J Imbert, J Albert, E Jeunet, J J Lawrence, L Crawford, F Birg, *EMBO J.* 1985 Dec 16; 4(13A): 3413–3418
85. Post-transcriptional control of myc and p53 expression during differentiation of the embryonal carcinoma cell line F9, Dony C, Kessel M, Gruss P, *Nature.* 1985 Oct 17-23;317(6038):636-9
86. The 5' region of the p53 gene: evolutionary conservation and evidence for a negative regulatory element, B Bienz-Tadmor, R Zakut-Houri, S Libresco, D Givol, and M Oren, *EMBO J.* 1985 Dec 1; 4(12): 3209–3213
87. The p53 protein and its interactions with the oncogene products of the small DNA tumor viruses, Levine AJ, *Virology.* 1990 Aug;177(2):419-26
88. The requirement for the p53 proline-rich functional domain for mediation of apoptosis is correlated with specific PIG3 gene transactivation and with transcriptional repression, Venot C, Maratrat M, Dureuil C, Conseiller E, Bracco L, Debussche L, *EMBO J.* 1998 Aug 17;17(16):4668-79
89. LMO3 interacts with p53 and inhibits its transcriptional activity, Larsen S, Yokochi T, Isogai E, Nakamura Y, Ozaki T, Nakagawara A, *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Feb 12;392(3):252-7
90. The C terminus of p53 family proteins is a cell fate determinant, Harms KL, Chen X, *Mol Cell Biol.* 2005 Mar;25(5):2014-30
91. Induced alpha helix in the VP16 activation domain upon binding to a human TAF, Uesugi M, Nyanguile O, Lu H, Levine AJ, Verdine GL, *Science.* 1997 Aug 29;277(5330):1310-3

92. The alpha-helical FXXPhiPhi motif in p53: TAF interaction and discrimination by MDM2, Uesugi M, Verdone GL, Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Dec 21;96(26):14801-6
93. Divergent hTAFII31-binding motifs hidden in activation domains, Choi Y, Asada S, Uesugi M, J Biol Chem. 2000 May 26;275(21):15912-6
94. Definition of a p53 transactivation function-deficient mutant and characterization of two independent p53 transactivation subdomains, Venot C, Maratrat M, Sierra V, Conseiller E, Debussche L, Oncogene. 1999 Apr 8;18(14):2405-10
95. Several hydrophobic amino acids in the p53 amino-terminal domain are required for transcriptional activation, binding to mdm-2 and the adenovirus 5 E1B 55-kD protein, Lin J, Chen J, Elenbaas B, Levine AJ, Genes Dev. 1994 May 15;8(10):1235-46
96. Nine-amino-acid transactivation domain: establishment and prediction utilities, Piskacek S, Gregor M, Nemethova M, Grabner M, Kovarik P, Piskacek M, Genomics. 2007 Jun;89(6):756-68.
97. Common Transactivation Motif 9aaTAD recruits multiple general co-activators TAF9, MED15, CBP and p300, Martin Piskacek, Nature Precedings Pre-publication, November 2009
98. 9aaTADs mimic DNA to interact with a pseudo-DNA Binding Domain KIX of Med15 (Molecular Chameleons), Martin Piskacek, Nature Precedings Pre-publication, November 2009
99. 9aaTAD Prediction result (2006), Martin Piskacek, Nature Precedings Pre-publication, November 2009
100. p53 contains large unstructured regions in its native state, Bell S, Klein C, Müller L, Hansen S, Buchner J, J Mol Biol. 2002 Oct 4;322(5):917-27
101. Monoclonal antibody analysis of p53 expression in normal and transformed cells, Yewdell JW, Gannon JV, Lane DP, J Virol. 1986 Aug;59(2):444-52
102. Precise epitope mapping of the murine transformation-associated protein, p53, A Wade-Evans and J R Jenkins, EMBO J. 1985 Mar; 4(3): 699–706
103. Identification of the p53 protein domain involved in formation of the simian virus 40 large T-antigen-p53 protein complex, Tan TH, Wallis J, Levine AJ, J Virol 1986 Sep;59(3):574-83

104. Purification of complexes of nuclear oncogene p53 with rat and Escherichia coli heat shock proteins: in vitro dissociation of hsc70 and dnaK from murine p53 by ATP, Clarke CF, Cheng K, Frey AB, Stein R, Hinds PW, Levine AJ, Mol Cell Biol 1988 Mar;8(3):1206-15
105. The cellular oncogene p53 can be activated by mutagenesis, J. R. JENKINS, K. RUDGE, P. CHUMAKOV & G. A. CURRIE, *Nature* 317, 816 - 818 (31 October 1985)
106. Deletion of 5'-coding sequences of the cellular p53 gene in mouse erythroleukemia: a novel mechanism of oncogene regulation, Rovinski B, Munroe D, Peacock J, Mowat M, Bernstein A, Benchimol S, Mol Cell Biol 1987 Feb;7(2):847-53
107. Tumor suppressor genes: the p53 and retinoblastoma sensitivity genes and gene products, Levine AJ, Momand J, Biochim Biophys Acta. 1990 Jun 1;1032(1):119-136
108. Induction of nuclear accumulation of the tumor-suppressor protein p53 by DNA-damaging agents, Fritsche M, Haessler C, Brandner G, Oncogene 1993 Feb;8(2):307-18
109. Developmental Biology, Gilbert, Scott F, 10th ed. Sunderland, MA USA: Sinauer Associates, Inc. Publishers. p. 588
110. Surfing the p53 network, Vogelstein B, Lane D, Levine AJ, Nature. 2000 Nov 16;408(6810):307-10
111. The p53 pathway in breast cancer, Gasco M, Shami S, Crook T, Breast Cancer Res. 2002;4(2):70-6
112. Regulation of p53 downstream genes, el-Deiry WS, Semin Cancer Biol. 1998;8(5):345-57
113. Tumor suppressor p53: regulation and function, Somasundaram K, Front Biosci. 2000 Apr 1;5:D424-37
114. miR-34a, miR-29c and miR-17-5p are downregulated in CLL patients with TP53 abnormalities, Mraz M, Malinova K, Kotaskova J, Pavlova S, Tichy B, Malcikova J, Stano Kozubik K, Smardova J, Brychtova Y, Doubek M, Trbusek M, Mayer J, Pospisilova S, Leukemia. 2009 Jun;23(6):1159-63
115. MicroRNAs regulate p21(Waf1/Cip1) protein expression and the DNA damage response in human embryonic stem cells, Dolezalova D, Mraz

- M, Barta T, Plevova K, Vinarsky V, Holubcova Z, Jaros J, Dvorak P, Pospisilova S, Hampl A, Stem Cells 2012 Jul;30(7):1362-72
116. p14ARF links the tumour suppressors RB and p53, Bates S, Phillips AC, Clark PA, Stott F, Peters G, Ludwig RL, Vousden KH, Nature. 1998 Sep 10;395(6698):124-5
 117. The in vivo gene expression signature of oxidative stress, Han ES, Muller FL, Pérez VI, Qi W, Liang H, Xi L, Fu C, Doyle E, Hickey M, Cornell J, Epstein CJ, Roberts LJ, Van Remmen H, Richardson A, Physiol Genomics 2008 Jun 12;34(1):112-26
 118. MI-63: a novel small-molecule inhibitor targets MDM2 and induces apoptosis in embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma cells with wild-type p53, Canner JA, Sobo M, Ball S, Hutzen B, DeAngelis S, Willis W, Studebaker AW, Ding K, Wang S, Yang D, Lin J, Br J Cancer 2009 Sep 1;101(5):774-81
 119. Post-translational modification of p53 in tumorigenesis, Bode AM, Dong Z, Nat Rev Cancer 2004 Oct;4(10):793-805
 120. Stoichiometric phosphorylation of human p53 at Ser315 stimulates p53-dependent transcription, Blaydes JP, Luciani MG, Pospisilova S, Ball HM, Vojtesek B, Hupp TR, J Biol Chem 2001 Feb 16;276(7):4699-708
 121. p38 kinase mediates UV-induced phosphorylation of p53 protein at serine 389, Huang C, Ma WY, Maxiner A, Sun Y, Dong Z, J Biol Chem 1999 Apr 30;274(18):12229-35
 122. Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53, Canman CE, Lim DS, Cimprich KA, Taya Y, Tamai K, Sakaguchi K, Appella E, Kastan MB, Siliciano JD, Science 1998 Sep 11;281(5383):1677-9
 123. MEKK1/JNK signaling stabilizes and activates p53, Fuchs SY, Adler V, Pincus MR, Ronai Z, Proc Natl Acad Sci U S A 1998 Sep 1;95(18):10541-6
 124. p53 post-translational modification: deregulated in tumorigenesis, Dai C, Gu W, Trends Mol Med 2010 Nov;16(11):528-36
 125. DNA damage activates p53 through a phosphorylation-acetylation cascade, Sakaguchi K, Herrera JE, Saito S, Miki T, Bustin M, Vassilev A, Anderson CW, Appella E, Genes Dev 1998 Sep 15;12(18):2831-41

126. Regulation of p53 stability and function by the deubiquitinating enzyme USP42, Hock AK, Vigneron AM, Carter S, Ludwig RL, Vousden KH, *EMBO J* 2011 Nov 15;30(24):4921-30
127. USP10 regulates p53 localization and stability by deubiquitinating p53, Yuan J, Luo K, Zhang L, Cheville JC, Lou Z, *Cell* 2010 Feb 5;140(3):384-96
128. Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: Clues for rational cancer therapeutic strategies, Harris CC, *J Natl Cancer Inst* 88; 1442-1455, 1996
129. The p53 pathway, Prives C, Hall PA, *J Pathol* 1999 Jan;187(1):112-26
130. p53: at the crossroads of molecular carcinogenesis and molecular epidemiology, Harris CC, *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996 Apr;1(2):115-8
131. Allelic Loss of Chromosome 17p Distinguishes High Grade from Low Grade Transitional Cell Carcinomas of the Bladder, Aria F. Olumi, Yvonne C. Tsai, Peter W. Nichols, Donald G. Skinner, Delver R. Cain, Leon I. Bender, and Peter A. Jones, *Cancer Research* 50, 7081-7083. November 1990
132. TP53 alterations as a potential diagnostic marker in superficial bladder carcinoma and in patients serum, plasma and urine samples, Dahse R, Utting M, Werner W, Schimmel B, Claussen U, Junker K, *Int J Oncol* 2002 Jan;20(1):107-15
133. Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples, Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC, Jones P, Summerhayes I, Marshall F, Paul M, Green P, Hamilton SR, Frost P, et al, *Science* 1991 May 3;252(5006):706-9
134. p53 mutations in human bladder cancer: genotypic versus phenotypic patterns, Cordon-Cardo C, Dalbagni G, Saez GT, Oliva MR, Zhang ZF, Rosai J, Reuter VE, Pellicer A, *Int J Cancer* 1994 Feb 1;56(3):347-53
135. p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer, Esrig D, Spruck CH 3rd, Nichols PW, Chaiwun B, Steven K, Groshen S, Chen SC, Skinner DG, Jones PA, Cote RJ, *Am J Pathol* 1993 Nov;143(5):1389-97
136. How and when do tumor cells metastasize?, Mareel MM, Van Roy FM, Bracke ME, *Crit Rev Oncog* 1993;4(5):559-94

137. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder, Spruck CH 3rd, Ohneseit PF, Gonzalez-Zulueta M, Esrig D, Miyao N, Tsai YC, Lerner SP, Schmütte C, Yang AS, Cote R, et al, *Cancer Res* 1994 Feb 1;54(3):784-8
138. Presence and location of TP53 mutation determines pattern of CDKN2A/ARF pathway inactivation in bladder cancer, Markl ID, Jones PA, *Cancer Res* 1998 Dec 1;58(23):5348-53
139. Pretreatment p53 nuclear overexpression as a prognostic marker in superficial bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guérin (BCG), Saint F, Le Frere Belda MA, Quintela R, Hoznek A, Patard JJ, Bellot J, Popov Z, Zafrani ES, Abbou CC, Chopin DK, de Medina SG, *Eur Urol* 2004 Apr;45(4):475-82
140. Association between the expression pattern of p16, pRb and p53 and the response to intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in patients with urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder, Sato M, Yanai H, Morito T, Oda W, Shin-no Y, Yamadori I, Tshushima T, Yoshino T, *Pathol Int* 2011 Aug;61(8):456-60
141. Chromosomal imbalances are associated with a high risk of progression in early invasive (pT1) urinary bladder cancer, Richter J, Wagner U, Schraml P, Maurer R, Alund G, Knönagel H, Moch H, Mihatsch MJ, Gasser TC, Sauter G, *Cancer Res* 1999 Nov 15;59(22):5687-91
142. p53 Tumor Suppressor Gene Therapy for Cancer, Jack A. Roth, Stephen G. Swisher and Raymond E. Meyn, *Oncology (Williston Park)*. 1999 Oct;13(10 Suppl 5):148-54
143. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes, Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, Jones S, Ghebranious N, Igelmann H et al, *Nature*, 2002, 415 (6867): 45–53
144. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo, Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME, Tuveson DA, Grimm J, Lintault L et al, *Nature*, 2007, 445 (7128): 661–5
145. Visualization and targeted disruption of protein interactions in living cells, Herce HD, Deng W, Helma J, Leonhardt H, Cardoso MC, *Nat Commun*. 2013;4:2660
146. Gene Therapy (Gendicine). (2011). [www.cancertherapychina.com]

147. China approves first gene therapy, Pearson S, Jia H, Kandachi K, Nat Biotechnol. 2004 Jan;22(1):3-4
148. Successful adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients with bladder cancer by intravesical vector instillation, Kuball J, Wen SF, Leissner J, Atkins D, Meinhardt P, Quijano E, Engler H, Hutchins B, Maneval DC, Grace MJ, Fritz MA, Störkel S, Thüroff JW, Huber C, Schuler M, J Clin Oncol. 2002 Feb 15;20(4):957-65
149. Vaccinia virus mediated p53 gene therapy for bladder cancer in an orthotopic murine model, Fodor I, Timiryasova T, Denes B, Yoshida J, Ruckle H, Lilly M, J Urol. 2005 Feb;173(2):604-9
150. Gene therapy in bladder cancer: phase I results with Ad5CMV-p53 (RPR/INGN 201), Pagliaro LC, Keyhani A, Liu B, et al, Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:799